

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

397

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean, Pierre, Jacques MEYER

Né le 30 Juin 1908, à LUSIGNY (Aube)

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

L'ECZÉMA

Etude critique

Les hormones sexuelles

dans

sa pathogénie et sa thérapeutique

Président : M. HARVIER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

703

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939
—

THÈSE

N°
—

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean, Pierre, Jacques MEYER

Né le 30 Juin 1908, à LUSIGNY (Aube)

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

L'ECZÉMA

Etude critique

Les hormones sexuelles

dans

sa pathogénie et sa thérapeutique

Président : M. HARVIER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur HARVIER

Professeur de Thérapeutique
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*Qu'il me soit permis de lui exprimer
ici ma profonde admiration et ma
très grande reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

STAGES

Professeur FERNAND WIDAL (*in memoriam*).

Professeur PIERRE DUVAL.

Professeur CHARLES LENORMANT.

EXTERNAT

Professeur CHARLES ACHARD, Membre de l'Institut, Secrétaire général de l'Académie de Médecine.

Docteur TREMOLIERES, Médecin de l'Hôpital Boucicaut.

Professeur BEZANÇON, Professeur honoraire de Clinique de la tuberculose, Membre de l'Académie de Médecine.

INTERNAT

Docteur MAURICE DEBRAY, Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

Docteur EDOUARD RIST, Médecin honoraire de l'Hôpital Laennec, Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur GOUGEROT, Professeur de Clinique dermatologique et syphiligraphique, Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Docteur WEILL-HALLE, Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades, Directeur de l'Ecole de Puériculture.

Docteur PIERRE AMEUILLE, Médecin de l'Hôpital Cochin.

Professeur PAUL HARVIER, Professeur de thérapeutique, Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

Professeur Agrégé PASTEUR VALLERY-RADOT, Médecin de l'Hôpital Bichat, Membre de l'Académie de Médecine.

A MES AMIS

INTRODUCTION

Le travail que nous publions aujourd'hui, consacré à l'eczéma, comprend deux parties :

1° Une première partie qui comporte une étude critique de l'eczéma et des problèmes que pose cette dermatose ;

2° Une deuxième partie, plus personnelle, consacrée à l'étude du rôle des hormones sexuelles dans la pathogénie et la thérapeutique de l'eczéma, ce rôle étant envisagé dans sa plus large expression et comme devant conduire à une conception plus précise de cette maladie.

A ceux qui le liront, ce travail, au début seulement nous l'espérons, pourra sembler ou bien inutile, ou bien prétentieux. En effet, l'eczéma est la dermatose de beaucoup la plus fréquente et son diagnostic est facile, si facile que bien souvent il est porté avec excès. Ce contact quotidien avec une dermatose familière, cette apparence de connaissance, joints assez souvent à une évolution aiguë conduisant à une régression spontanée, ont fait accorder trop de confiance à des thérapeutiques qui ne font que profiter d'une nature favorable. On comprend alors que pour le public et pour beaucoup de médecins, l'eczéma constitue une affection simple et qui ne pose guère de problèmes. Aux dermatologistes, à tous les médecins qui ont consacré quelque réflexion à cette question de l'eczéma, celui-ci apparaît au contraire d'une extrême complexité. Sa chronicité parfois désespérante et qui épuise bien souvent toutes les ressources de la thérapeutique dermatologique, le fait qu'on puisse encore discuter sur ses limites cliniques et anatomiques, le mystère surtout qui entoure encore son étiologie et sa pathogénie ne peuvent man-

quer, nous le répétons, de faire apparaître bien prétentieuse à leurs yeux, cette étude.

D'innombrables dermatologistes et parmi les plus éminents se sont consacrés au problème de l'eczéma et cependant, entre toutes ces opinions souvent très éloignées les unes des autres, le problème demeure et l'esprit non averti ne peut que rester en suspens. Ce problème de l'eczéma, sous ses aspects différents, nous l'avons exposé tout d'abord et ce long exposé constitue en quelque sorte la justification de notre travail.

Ce problème nous ne saurions avoir la prétention de le résoudre. Tout au plus pensons-nous pouvoir y apporter ici une très modeste contribution. Au fur et à mesure, en effet, que le problème de l'eczéma nous apparaissait moins clair, de plus en plus nous nous sommes astreint à examiner plus complètement nos malades et cela sans idées préconçues. C'est ainsi que bientôt la notion de fréquence des rapports de l'eczéma avec les troubles de la fonction génitale devait s'imposer à nous. Ces rapports avaient déjà été signalés par de nombreux auteurs et par Rayer en particulier, semble-t-il, le premier. Nous fûmes conduit cependant à étudier plus systématiquement cet aspect de l'eczéma.

Cette étude aurait été sans intérêt si elle avait dû rester contemplative. Les progrès considérables réalisés récemment par la physiologie dans la connaissance des glandes génitales et de leurs hormones nous apportaient le moyen de faire mieux. C'est ainsi que nous avons pu préciser davantage les rapports qui liaient l'eczéma avec les troubles de la sphère génitale. Beaucoup mieux armé au point de vue thérapeutique que nos devanciers du fait de l'existence de produits hormonaux purs, à action bien déterminée et susceptibles d'être mis à la portée de tous les médecins, nous avons pu montrer tout d'abord que tous les essais fragmentaires antérieurs d'opothérapie ne pouvaient être pris en considération, car tant dans leurs succès que dans leurs échecs, ils avaient presque constamment manqué de bases. Nous avons pu préciser ensuite la technique de l'emploi des hormones génitales dans la thérapeutique de l'eczéma, technique complexe et

qui nous a amené à formuler des conclusions beaucoup plus générales quant à l'utilisation des hormones.

Chemin faisant, nous avons été amené à reconsidérer nos idées initiales beaucoup trop simplistes de toute évidence et nous avons remanié notre conception des rapports de l'eczéma avec les hormones sexuelles bien plus qu'avec l'appareil génital lui-même. Et nous espérons ainsi pouvoir apporter quelques arguments pour une conception plus large et en même temps plus précise de l'eczéma, cette affection dont le mécanisme intime apparaît trop souvent comme un mystère absolu que semble résoudre parfois la création d'une expression pathogénique nouvelle qui ne fait qu'illusion.

Première Partie

CHAPITRE PREMIER

LE PROBLEME DE L'ECZEMA

L'expression « eczéma » est employée depuis fort longtemps. Mais c'est le grand dermatologiste anglais Willan qui, en 1808, lui a donné sa véritable signification, dans sa célèbre classification des dermatoses, en rangeant l'eczéma dans le groupe des dermatoses vésiculeuses.

En 1813, Bateman, élève de Willan, a fourni de l'eczéma une définition remarquable, depuis restée classique : « Apyrétique et non contagieux, l'eczéma est caractérisé par l'éruption sur différents points de la peau de vésicules petites, ordinairement très rapprochées ou groupées, avec peu ou point d'inflammation à leur base ; il est ordinairement l'effet d'une irritation interne ou externe, et chez des sujets dont le tégument est constitutionnellement irritable, il trouve des causes occasionnelles dans les agents irritants les plus variés ».

Bielt, en 1819, a distingué les eczémas aigus et les eczémas chroniques. Rayet, dans son « Traité des maladies de la peau », en 1823, a décrit les formes topographiques et évolutives de cette dermatose ; il insiste alors sur les prédispositions morbides et distingue de l'eczéma les dermites artificielles. Devergie enfin a montré l'existence dans l'eczéma suintant des « puits eczématisés ». Les grandes variétés cliniques de l'eczéma étaient ainsi désormais décrites.

I. — LE PROBLEME CLINIQUE DE L'ECZEMA

Ce n'est guère sous l'aspect clinique que le problème de l'eczéma est à envisager. « Tout le monde s'entend sur les faits cliniques », a écrit Sabouraud.

1° UN SIGNE FONCTIONNEL ACCOMPAGNE L'ECZÉMA : LE PRURIT

Il existe toujours à une période quelconque de son évolution. Jacquet a insisté sur sa valeur pour le diagnostic de l'eczéma et considère qu'il est généralement pré-éruptif. Milian attache à sa présence une importance toute particulière. Il considère le prurit comme le symptôme fondamental de l'eczéma, symptôme constant et qui apparaît toujours comme l'élément initial du syndrome, traduisant pour lui l'agression du système sympathique qu'il place à la base de l'eczéma. Si cette conception, sur laquelle nous aurons à revenir, mérite pour le moins d'être très discutée, le prurit apparaît cependant à tous les auteurs comme un symptôme extrêmement fréquent, sinon constant, et qui survient généralement au début de l'éruption dont il constitue l'unique symptôme fonctionnel.

2° L'ÉRUPTION DE L'ECZÉMA

L'eczéma apparaît cliniquement comme une dermatose inflammatoire et vésiculeuse dont l'éruption est caractérisée par divers éléments de valeur inégale.

a) *Sa rougeur* est plus ou moins marquée et manque parfois tout à fait au début.

b) *Sa vésiculation* plus ou moins accentuée est d'aspect très particulier. Elle est constituée de vésicules presque toujours nettement perceptibles, bien formées, de la grosseur d'une tête d'aiguille en moyenne, plus rarement d'une tête d'épingle, parfois moins bien développées, et alors appréciables seulement grâce à l'apparition d'une fine croutelle arrondie (Brocq).

Cette vésiculation constitue le critérium clinique objectif le plus important de l'eczéma. D'où l'intérêt de la mettre en évidence quand elle est en quelque sorte avortée. La pratique du grattage méthodique de Brocq permet de révéler ces lésions pour ainsi dire histologiques. Dans l'eczéma sec, le grattage méthodique fait reconnaître la vésiculation : les lésions ne sont sèches qu'en apparence et un suintement apparaît (Clément Simon et Lutembacher).

c) C'est souvent, mais pas toujours, qu'existe un écoulement de sérosité citrine qui poisse aux doigts et empêche le linge. Parfois considérable, il sourd au niveau des puits eczématisés.

d) Suivant le degré enfin des réactions inflammatoires et de l'exsudation, on constate l'existence de croûtes et de desquamations consécutives à ces réactions.

Il est toutefois excessif de dire que le problème clinique de l'eczéma n'existe pas. Si tous les auteurs admettent les différents éléments que nous venons d'exposer, ils ne s'entendent plus guère au contraire lorsqu'il s'agit de délimiter l'eczéma en fonction de ces éléments.

— *Le problème date de Besnier qui avait distingué de « l'eczéma vrai » « l'eczématisation »*, c'est-à-dire les cas où il s'agit d'une entité clinique bien définie et ceux où n'existe qu'un processus réactionnel banal de la peau. A sa suite Sabouraud considère comme en dehors de l'eczéma toutes les dermatoses dont l'étiologie est connue (infectieuse, parasitaire) et qui présentent cependant les caractères cliniques de l'eczéma.

— A l'opposé, nombre d'auteurs, et nous nous rangeons à leur avis, admettent l'*unité clinique de l'eczéma*, considéré comme un mode de réaction cutanée par les uns, comme une réaction de défense ou bien d'intolérance ou bien d'allergie par les autres (Brocq, Gougerot, Darier et Tzanck, Sézary). « Nous ne voyons en aucune manière ce qui différencie les nombreux eczémas de cause inconnue des eczémas auxquels nous croyons devoir attribuer une cause, a écrit Gaté. En

croyant ainsi démembrer l'eczéma on se livre à une besogne vaine. Ces causes ne sont que des causes occasionnelles, apparentes, déclenchantes : la cause réelle doit être cherchée dans un terrain pathologique encore mystérieux et que nous commençons à entrevoir ».

— *L'extension clinique du domaine de l'eczéma* semble même devoir être encore plus étendue pour certains auteurs.

1° Le Professeur Gougerot insiste sur *l'existence de formes invisibles de l'eczéma*, caractérisées par l'évolution d'un prurit sans aucun signe objectif. Ses élèves Jean Meyer, et Saïdman, étudiant par la lumière de Wood les prurits existant sans lésions apparentes, ont pu en effet constater dans ces conditions l'existence dans un certain nombre de cas de ceux-ci de lésions diffuses d'eczéma révélées par ces auteurs par l'apparition d'une éruption typique dans les jours suivants.

2° Paul Chevallier va beaucoup plus loin encore et il décrit un *eczéma des viscères* et plus spécialement un *eczéma gastrique*, mis en évidence au cours des gastroscopies systématiques chez les eczémateux qu'il a pratiquées avec Moutier.

Quoi qu'il en soit de ces extensions particulières, c'est la conception clinique uniciste de l'eczéma qui nous semble devoir être raisonnablement adoptée et à ce propos la phrase de Gaté, que nous avons antérieurement citée, nous paraît devoir résumer complètement notre opinion sur ce côté de la question.

II. — LE PROBLEME HISTOLOGIQUE DE L'ECZEMA

Le problème histologique de l'eczéma est double :

— il est d'abord morphologique. Ces dernières années, dans une série remarquable de travaux sur lesquels, à notre avis, il n'a pas été suffisamment insisté (car ils constituent une base essentielle du problème de l'eczéma), Civatte a précisé et en quelque sorte renouvelé la description des caractères anatomo-pathologiques de l'eczéma. Ces faits sont actuellement pratiquement unanimement adoptés.

— la seconde partie du problème histologique de l'eczéma réside dans la fixation de ses limites. Elle se rapproche beaucoup ainsi du problème clinique que pose cette dermatose. Le critère anatomique suffit-il à définir l'eczéma ? Telle est la question posée.

Nous allons voir combien les opinions diffèrent sur ce sujet et comment ces discussions paraissent, en fait, pouvoir être facilement tranchées.

I. — LES CRITÈRES ANATOMIQUES DE L'ECZÉMA

Pour saisir toute l'importance des critères anatomiques de l'eczéma, il est nécessaire d'envisager l'évolution de la conception histologique de cette dermatose.

a) « *L'état spongioïde* » de Unna, la « *spongiose* » de Besnier constituait jusqu'à ces dernières l'années l'élément anatomo-pathologique de l'eczéma. Cette altération était considérée comme primitive et caractéristique : cellules malpighiennes disjointes par de la sérosité (les espaces inter-cellulaires étant ainsi rendus visibles que traversent les ponts d'union étirés). Cette sérosité de la spongiose (exosérose de Sabouraud), d'origine dermique (par vaso-dilatation et transsudation au niveau des capillaires de la papille), était accompagnée d'une exocytose généralement discrète dont Civatte a précisé dans la suite qu'elle était faite de mononucléaires et de lymphocytes. La vésiculation de l'eczéma était considérée comme le résultat de l'exagération de la spongiose, l'exosérose très intense aboutissant à la rupture des ponts d'union. La vésicule histologique d'Unna (qui correspond cliniquement à la vésicule de Willan) était censée, dans l'esprit des histologistes, s'opposer à la vésicule par dégénérescence ballonissante des cellules épidermiques du zona et la varicelle. Que cette vésicule se rompe et l'on avait constitué un puits de Devergie par où la sérosité pouvait s'écouler.

Telle était la conception encore admise tout récemment et qu'on trouve exposée dans la dernière édition de son précis de dermatologie par Darier (1926).

b) *Cette conception cependant n'apparaissait pas du tout comme intangible* pour bien des auteurs et, aux environs de 1900, Brocq pouvait s'exprimer ainsi : « Leloir avait cru autrefois que la vésicule eczématisque pouvait se former par œdème intra-cellulaire ou état cavitare, c'est-à-dire par une sorte d'hydropisie de la cellule qui refoulerait le protoplasme à la périphérie en constituant une cavité périnucléaire ; puis les parois de la cellule se rompraient et il se formerait ainsi une cavité irrégulière renfermant de la sérosité, des leucocytes et des filaments fibrineux. Les recherches modernes ne l'ont pas confirmé. Cependant tout ne semble pas dit sur ce point : dans les parties du corps muqueux qui ne subissent pas la transformation vésiculeuse, beaucoup de cellules sont globuleuses et offrent les apparences d'une altération cavitare au début ».

c) *Civatte a totalement renouvelé la description anatomique de l'eczéma* en montrant que sa lésion initiale était cellulaire et aboutissait à la constitution de ce qu'il a appelé « la vésiculette primordiale ».

1) *Cette vésiculette primordiale est minuscule*. Elle siège sous la couche cornée. Elle est pleine de grandes cellules dont la plupart sont rattachées au plafond corné et ont souvent l'aspect de cellules malpighiennes arrachées. Le mode de formation de la vésiculette primordiale est capital : dans les couches superficielles du corps muqueux, un petit îlot de cellules (deux ou trois) subit une sorte de nécrose, d'homogénéisation ; leur protoplasme s'éclaircit. Ces cellules se détachent des voisines. Une minuscule cavité à contours nets, fermée en haut par la couche cornée, est ainsi constituée. Elle est aussitôt envahie par de la sérosité. Quelques cellules mononuclées la pénètrent, qui accompagnent ou peut-être précèdent la sérosité (et dans ce cas elles lui ouvriraient alors le passage). Elles se tassent avec le bloc malpighien lésé contre le plafond corné, formant une sorte de bouchon qui remplit à peu près entièrement la cavité.

Coexistant toujours avec la spongieuse, mais pouvant exister également à l'état isolé, en dehors de toute spongieuse, ces

vésiculettes primordiales sont donc forcément antérieures à cette lésion, sont nécessaires à sa production. Elles constituent la lésion initiale de l'eczéma.

2) *Conséquences de l'existence de ces vésiculettes primordiales :*

A. — *Du fait de l'existence de cette lésion initiale spéciale, la conception anatomique de l'eczéma est entièrement modifiée.*

— *Pour Unna et la plupart des dermatologistes jusqu'alors, l'œdème du corps muqueux apparaissait comme la lésion initiale* (le liquide qui le constituait provenant des vaisseaux du corps papillaire) ; les lésions cellulaires (tuméfaction des cellules basales, œdème périnucléaire, vacuoles des cellules épineuses) étaient considérées comme secondaires à l'œdème interstitiel, la vésicule eczématisque étant due elle-même à la distension des espaces intercellulaires par cet œdème d'origine dermique.

— *Désormais avec Civatte la lésion initiale de l'eczéma apparaît comme une lésion cellulaire, strictement épidermique*, et elle ressemble dans une certaine mesure à celle du zôna et de l'herpès. Cette constatation est capitale et on ne doit jamais la perdre de vue au cours de toute étude pathogénique de l'eczéma. Elle modifie par ailleurs toute la conception de l'évolution anatomique de l'eczéma.

B. — *En quoi consiste cette modification dans la conception de l'évolution anatomique de l'eczéma ?*

— Avant tout dans le fait que la spongiose apparaît dorénavant comme secondaire, qu'elle peut même parfois ne pas exister.

— Comment, à partir de la vésiculette primordiale, strictement microscopique, arrive-t-on à la vésicule de Unna, visible à l'œil nu (on sait qu'elle correspond à la vésicule clinique de Willan) ? La spongiose, du fait de l'augmentation de l'exosérose et de l'augmentation de pression qui en découle, dissocie le corps muqueux autour de la vésiculette primordiale. Celle-ci s'agrandit ainsi par rupture des filaments

d'union pour aboutir en définitive à la constitution d'une vésicule de Unna.

— Les puits eczématisques, comme l'a montré Civatte, contrairement à l'opinion classique, ne sont jamais l'aboutissant de la rupture d'une vésicule. Le puits eczématisque pour Civatte caractérise l'eczéma suintant, subaigu ou chronique qu'il oppose à l'eczéma aigu vésiculeux de Willan.

Alors que l'eczéma aigu est caractérisé par les trois termes essentiels : vésiculation, spongieuse, mononucléose, l'eczéma suintant avec puits de Devergie comporte quatre éléments : exulcérations épidermiques, hyperacanthose, parakératose, mononucléose. Le seul terme commun à ces deux variétés d'eczéma, en dehors de l'existence de cette mononucléose, est la constatation constante dans tous les cas de la vésiculette primordiale.

Comment expliquer la constitution des puits eczématisques? L'ouverture de la vésicule de Willan par grattage aboutit à un écoulement de sérosité qui se dessèche en croûte en même temps que le fond et les parois de la vésicule ; celle-ci s'élimine à l'état de bloc spongieux desséché en croûte sous-jacente à la première croûte purement séreuse. Il n'y a jamais ainsi formation de puits. — La vésicule non ouverte s'élimine sous la forme d'une croûte enchâssée entre deux feuillets de parakératose posés sur le corps muqueux régénéré.

Le mode de formation des puits eczématisques est tout autre. Alors qu'une première vésicule s'élimine, d'autres se constituent à côté et en dessous, aboutissant à un placard d'eczéma plus ou moins étendu dont l'épiderme en prolifération incessante s'épaissit de plus en plus par une sorte de réaction de défense : c'est l'hyperacanthose. Avec la succession des poussées, la lésion élémentaire se déforme. Faute de couche cornée solide et de pression suffisante, les vésicules sont de moins en moins tendues et la spongieuse même deviendra impossible ; il y a d'abord formation de vésicules plates parfois presque remplies d'une boue épidermique de cellules malpighiennes non adhérentes par défaut de forma-

tion de l'appareil filamenteux, œdémateuses, d'ordinaire déjà à moitié desséchées, dépourvues de kérato-hyaline, à noyau compact. Cet aspect réalise ce qu'on appelle un bloc de parakératose humide. Dans ce corps muqueux de plus en plus friable, les vésicules n'apparaissent bientôt plus ; c'est alors que des ulcérations apparaissent, aidées par le traumatisme, creusant bientôt jusqu'à la papille : les puits eczématisques sont alors constitués et l'eczéma se met à suinter. Les puits eczématisques apparaissent ainsi comme l'aboutissant d'une fragilité secondaire particulière de l'épiderme et non comme le résultat de la rupture d'une vésicule.

— Le mode de guérison de l'eczéma. Après un temps plus ou moins long où de nouvelles ulcérations se produisent, le corps muqueux se reconstitue, d'abord incomplètement, sans stratum granulosum. On a alors un stade de parakératose qui correspond cliniquement à la constitution d'un épiderme rouge, lisse et luisant. Quand le stratum granulosum fait sa réapparition, la kératinisation redevient normale et la guérison est alors obtenue.

3° *La spongieuse de l'eczéma.* — Civatte a encore montré qu'il existait deux modalités de spongieuse qu'il convenait de distinguer :

— la spongieuse à petites mailles qui apparaît d'emblée à tous les étages du corps muqueux sans vésiculettes primordiales préalables n'a rien de commun avec l'eczéma.

— Seule se voit dans l'eczéma la spongieuse à grandes mailles et mononucléaires. Toujours précédée par l'apparition de vésiculettes primordiales auxquelles elle est constamment secondaire, elle prend naissance dans les assises superficielles.

II. — LA LIMITATION DE L'ECZÉMA EN FONCTION DE SES CRITÈRES ANATOMIQUES

Cette limitation ou délimitation de l'eczéma en fonction des critères histologiques constitue la seconde partie du problème anatomo-pathologique de l'eczéma. Si l'opinion de Ci-

vatte quant à la description des critères anatomiques de cette dermatose semble universellement admise à l'heure actuelle, il est loin d'en être de même de la valeur limitative qu'il convient de leur donner.

Les opinions les plus opposées peuvent s'affronter. C'est ainsi que Sabouraud écrit : « Le processus histologique de l'eczéma est toujours le même à travers les dissemblances de détail, mais il ne caractérise pas l'eczéma » ; alors que pour Darier : « L'eczéma est caractérisé par ses lésions, même pas sa lésion, la spongieuse, que Civatte a montrée consécutive à une vésiculation initiale. Pas d'eczéma sans spongieuse, et pas de spongieuse en dehors de l'eczéma ».

Deux ordres d'arguments sont opposés à cette dernière opinion évidemment très absolue :

— les uns invoquent la fréquence et la banalité de la spongieuse au cours de processus les plus divers, des trichophyties par exemple. Nous avons vu comment Civatte avait répondu à cette objection en distinguant les deux variétés de spongieuse, l'une très banale, l'autre très spéciale à l'eczéma ;

— les autres rappellent la constatation par Sabouraud dans le pityriasis rosé de Gibert d'une vésiculette en tous points analogue à la vésiculette primordiale de l'eczéma. Ce dernier argument est de valeur et Sézary le considère comme essentiel : « La lésion histologique est insuffisante à elle seule pour caractériser l'eczéma, écrit-il, mais elle est nécessaire ».

Il est cependant possible de concilier ces tendances contraires, et c'est à l'opinion de notre maître, le Professeur Gougerot, que, personnellement, nous nous rangeons. On peut admettre que vésiculettes et spongieuse sont spécifiques de l'eczéma, mais que celui-ci peut exister tantôt à l'état pur, tantôt associé à des lésions d'autres nature (mycoses, pityriasis rosé par exemple). Dans ces associations l'eczéma peut certes être macroscopiquement visible, répondant alors aux faits décrits sous le nom « d'eczématisation » par Besnier ; d'autres fois on peut penser par contre que l'eczéma reste microscopique, invisible, et qu'il constitue dans ces cas une

découverte histologique au milieu de lésions non eczéma-teuses en apparence.

III. — LE PROBLÈME PATHOGÉNIQUE DE L'ECZÉMA

Nous venons de voir combien il était somme toute relativement facile de résoudre le problème clinique et le problème histologique de l'eczéma. Tout le monde est d'accord sur l'aspect tant macroscopique que microscopique de cette dermatose. La seule différence qui existe entre les diverses opinions réside dans l'extension plus ou moins grande qu'il convient de donner aux dermatoses réalisant ces critères morphologiques, et d'autre part dans le fait que certains auteurs font entrer en ligne de compte dans la définition de l'eczéma le facteur étio-pathogénique. Or c'est là un danger redoutable, car ce facteur reste précisément l'élément le plus mystérieux et en même temps le plus discuté du problème de l'eczéma.

Ce problème pathogénique de l'eczéma s'est posé successivement à tous les dermatologistes qui se sont intéressés à la plus fréquente des maladies de la peau. Il reste encore à l'heure actuelle très loin d'être résolu. Il est nécessaire de faire un retour en arrière pour saisir à la fois les variations des conceptions qui se sont succédé comme les oppositions qui persistent encore aujourd'hui entre les diverses opinions. C'est ce bref historique que nous nous proposons maintenant d'exposer.

1° *La doctrine des diathèses.* — A la fin du xix^e siècle la doctrine régnante était celle de Bazin, adoptée plus ou moins par ses élèves Doyon, Laillier, Vidal et Besnier. C'était la doctrine des diathèses, de l'eczéma maladie constitutionnelle, la diathèse étant caractérisée par la propriété pour l'organisme de fabriquer un produit morbide qui se répande et se manifeste par des symptômes divers, viscéraux ou cutanés. On décrivait ainsi des eczémas arthritiques, des eczémas herpétiques, des eczémas scrofuleux.

2° *La théorie infectieuse de Unna.* — La naissance de

l'ère bactériologique à la suite des travaux de Pasteur devait amener un certain nombre d'auteurs à combattre la doctrine des diathèses. En 1887, Unna décrivait longuement un germe, le morocoque, dont l'existence constante au cours de l'eczéma devait le conduire à faire de cette dermatose une affection d'origine microbienne.

Cette doctrine particulièrement séduisante ne devait pas tarder à s'avérer tout à fait fausse. Veillon, dans le laboratoire de Brocq, montrait bienfôt que la vésicule de l'eczéma est, initialement du moins, constamment aseptique et que l'infection constatée par Unna n'était que le résultat d'une surinfection secondaire par un saprophyte banal de la peau. En 1900, le Congrès de Paris devait consacrer la défaite de la théorie de l'école allemande.

Cette doctrine, les travaux de Sabouraud démontrant la nature microbienne ou parasitaire de certaines dermites eczématiformes (que d'ailleurs cet auteur distrait du cadre de l'eczéma) devaient lui donner un certain renouveau. Et il est à noter qu'à l'heure actuelle certains dermatologistes et en particulier Chevallier ne rejettent pas absolument la possibilité d'une origine infectieuse de l'eczéma. Pour cet auteur, au moins dans certains cas, celui-ci pourrait être dû à l'existence dans l'épiderme d'un virus inconnu. L'eczéma, pour Waintraub, serait une maladie biotropique à germe inconnu dont l'évolution pourrait être déclenchée par d'innombrables causes.

3° *La doctrine des « réactions cutanées » de Brocq.* — Quoi qu'il en soit, aux environs de 1900, la doctrine régnante était la doctrine de Brocq. Elle opposait les entités morbides vraies aux réactions cutanées. Les entités morbides ont une étiologie et une pathogénie précises (chimique, parasitaire) ; elles paraissent exister pour ainsi dire en dehors du malade. Les réactions cutanées au contraire sont des états morbides qui proviennent du malade lui-même ; elles résultent de la viciation progressive de ses tissus par des maladies, des intoxications antérieures, héréditaires ou personnelles, par un mauvais fonctionnement de ses organes élimi-

nateurs, de ses glandes. Sous l'influence de causes banales occasionnelles, évidentes ou obscures, une réaction cutanée se produit dont l'eczéma, l'urticaire constituent des exemples.

Brocq attachait une importance toute particulière à la prédisposition morbide, au terrain. « Chaque individu porte en lui-même en naissant, écrivait-il, tout un faisceau de prédispositions qui constituent son individualité morbide. Il en résulte un état spécial qui lui est propre et grâce auquel il réagit d'une manière particulière quand les causes morbifiques exercent sur lui leur action. C'est à cet état que nous ne pouvons pas définir d'une manière plus précise que l'on a donné le nom « d'idiosyncrasie ». La prédisposition individuelle intervenait pour Brocq, dans les éruptions artificielles, qu'elles soient d'origine externe ou interne. En l'absence de causes extérieures, de même que lorsqu'il s'agit d'éruptions artificielles, le rôle du terrain devait être considéré comme essentiel.

Et cette doctrine pouvait se formuler ainsi : ces causes déterminent des dermatoses chez tel ou tel individu alors qu'elles laissent les autres totalement indemnes. Un même sujet pendant très longtemps indemne, peut devenir vulnérable. Une même cause morbide peut provoquer des éruptions dissemblables selon les sujets sur lesquels elle agit : il semble que chacun ait son mode spécial de réaction cutanée. L'éruption, toujours la même chez un même individu, peut cependant varier aux différentes époques de sa vie ou bien elle peut coexister avec d'autres modes de réaction cutanées.

La réaction morbide pure, à la différence de l'entité morbide, n'a pas d'étiologie fixe. « C'est sur l'aspect objectif seul qu'il faut s'appuyer pour établir des catégories dans le groupe énorme des réactions cutanées ». « Les réactions cutanées, écrit Clément Simon, ne sont que des aspects objectifs qui dépendent exclusivement :

« 1) de la morbidité du sujet, c'est-à-dire de sa disposition pathologique du moment ;

« 2) de la prédisposition spéciale qu'ont ses téguments à

réagir de telle ou telle manière sous l'influence de cette morbidité ;

« 3) une cause occasionnelle quelconque, souvent inconnue, met en jeu cette prédisposition ».

Cette prédisposition, son existence s'impose à tous les auteurs et c'est précisément sa nature qui restait alors après Brocq et qui reste encore à fixer.

4° *La doctrine de l'eczéma, maladie par hypersensibilité, par intolérance.* — La découverte de l'anaphylaxie par Charles Richet et Portier, en 1902, puis la notion d'allergie introduite par Von Pirquet, allaient orienter dans ce sens l'esprit des dermatologistes. Ils cherchèrent dans ces explications nouvelles le moyen de résoudre le problème de cette prédisposition spéciale à certains organismes.

Widal, Abrami et Joltrain, Gougerot et Blamoutier, apportèrent en 1922 la preuve de l'origine anaphylactique possible de l'eczéma. En 1923, la conception de la sensibilisation à l'origine des affections cutanées et de l'eczéma en particulier devait être soutenue par Ravaut dans son rapport au Congrès de dermatologie de Strasbourg. Encore discutées à cette époque, ces notions parurent s'imposer peu à peu, et c'est au Congrès international de Copenhague en 1930 l'apothéose de cette théorie de l'eczéma maladie allergique, maladie de sensibilisation, maladie d'hypersensibilité, maladie d'intolérance, suivant les termes préconisés par les différents auteurs. Très rares étaient alors les voix qui osaient s'élever contre une opinion aussi unanimement adoptée.

C'est alors que Darier pouvait écrire : « L'eczéma n'est pas une maladie, non plus un groupe de maladies différentes, puisqu'un seul mécanisme intervient toujours. Les causes (déterminantes ou efficientes) ne sont que des occasions. Elles ne provoquent l'éruption que chez certains sujets et non chez tous. Ces sujets, quoique en apparence pareils, sont donc différents des autres. On a de tout temps senti que cette différence se présentait comme une véritable prédisposition et on en a cherché l'origine dans des tares organiques, dans des troubles du métabolisme, des déséquilibres fonc-

tionnels. Récemment, la connaissance que l'on a acquise de l'anaphylaxie, de l'allergie, de la colloïdoclasie, des chocs, des sensibilisations expérimentales, a orienté les idées dans un sens différent. C'est le mérite de Tzanck d'avoir montré que la clef du problème se trouve dans le phénomène de l'intolérance et dans les réactions vitales de l'organisme intolérant... l'eczéma n'est pas une maladie, c'est un processus de réaction de l'épiderme contre des causes vis-à-vis desquelles le sujet est intolérant ».

Le terme d'anaphylaxie en effet était apparu bientôt comme beaucoup trop précis et ne s'appliquant qu'à un nombre de faits beaucoup trop restreint. « On a usé un peu trop sans discernement du terme anaphylaxie », a pu écrire Pasteur Vallery-Radot. Le mot « intolérance » créé par Tzanck et depuis employé par Darier, puis par Civatte et par Flandin, désigne pour son protagoniste : « des réactions individuelles, des manifestations biologiques actives et non subies par l'organisme comme les intoxications. Il n'est pas synonyme d'allergie, d'idiosyncrasie, de choc, chacune de ces appellations s'appliquant à l'une des modalités de l'intolérance ». Seul le terme d'« hypersensibilité » qu'emploie Pasteur Vallery-Radot, paraît à Tzanck également infiniment général. Il lui préfère cependant le mot « intolérance » comme exprimant, pense-t-il, le caractère biologique du phénomène. Cette intolérance, comme la prédisposition morbide, pourrait être acquise ou bien exister d'emblée ; on la dit alors constitutionnelle, innée, idiosyncrasique.

5° *La doctrine de l'eczéma, maladie relevant d'une intoxication spéciale.* — La notion d'hypersensibilité, d'intolérance, extrêmement séduisante et un moment presque triomphante, n'est plus actuellement aussi universellement admise. Notre maître, le professeur Gougerot, qui admet la sensibilisation dans un certain nombre de cas d'eczéma (que parmi les tout premiers il a contribué à mettre en évidence), a fait remarquer que ses critères biologiques manquaient cependant dans la majorité des cas et qu'il était alors beaucoup plus rationnel de faire intervenir comme explication la no-

tion de défense de la peau réagissant sous la forme d'eczéma à l'agression des produits toxiques des métabolismes troublés. Cette notion d'une intoxication spéciale, en totalité ou en partie, un nombre croissant d'auteurs semble s'y rattacher. Jausion, à ce propos, a même pu parler de « sub-toxiques ».

6° Nous verrons également que certains auteurs attribuent à l'eczéma d'autres pathogénies encore et que Milian par exemple, nous l'avons vu déjà, considérait cette dermatose comme résultant d'une atteinte localisée ou plus diffuse, centrale, du sympathique.

CONCLUSION. Il apparaît donc bien, après cet exposé, que la pathogénie de l'eczéma n'est guère encore à l'heure actuelle très évidente. Il est difficile, au milieu de ces divergences, de se créer une opinion. C'est pourquoi il convient auparavant d'essayer de s'orienter. A cet effet, nous nous proposons de revoir une à une les quelques théories dominantes et en les critiquant d'envisager à propos de chacune d'elles les faits qu'elles laissent dans l'obscurité de même que ceux qu'elles mettent en lumière avec le plus d'évidence. C'est en parlant de ceux-ci que nous essaierons ensuite d'une tentative d'orientation et nous verrons alors comment nous avons été amenés à rechercher dans les rapports de l'eczéma et des hormones génitales une solution au moins partielle d'une question aussi redoutable, et dans quelle mesure nous pensons avoir contribué à la résoudre.

CHAPITRE III

ETUDE CRITIQUE DES THEORIES PATHOGENIQUES DE L'ECZEMA

I. — ECZEMA ET ANAPHYLAXIE

1. — L'anaphylaxie expérimentale

Nous envisagerons tout d'abord l'étude de l'anaphylaxie dans l'eczéma et l'importance qu'il convient de lui donner. Pour qu'il y ait anaphylaxie, il faut d'abord la pénétration dans l'organisme d'une substance étrangère, puis une période latente pendant laquelle l'organisme se sensibilise, enfin une nouvelle introduction de cette même substance qui détermine un choc. La quantité d'antigène nécessaire pour réaliser la sensibilisation et pour produire le choc peut être minime.

Le choc anaphylactique est dû au conflit antigène-anticorps, l'existence de l'anticorps étant démontrée par l'épreuve de Prausnitz-Kustner. Entre l'état de sensibilisation et l'état d'immunité n'existe pas de ligne de démarcation. « L'anaphylaxie comme l'immunité est une défense de l'organisme, écrit Pasteur Vallery-Radot, mais trop brutale, qui dépasse la mesure. La réaction antigène-anticorps dans le cas d'immunité se fait lentement mais sans à coup ; dans le cas d'anaphylaxie, elle se fait brusquement et aboutit à une violente perturbation humorale ». Comme l'a montré Arthus, on peut passer de l'anaphylaxie à l'immunité ou inversement et les deux états peuvent coexister. Et Dujardin et Decamps ont

montré qu'en injectant dans le derme des doses successives de sérum de cheval on obtenait des réactions de plus en plus fortes, anaphylactiques, mais que si on poursuivait ces injections, les réactions devenaient de moins en moins nettes et que l'on parvenait ainsi à l'état d'immunité ; l'état d'anaphylaxie apparaissait de nouveau si l'on attendait quelques mois .

2. — L'anaphylaxie chez l'homme

Chez l'homme, il est certains phénomènes entièrement comparables aux phénomènes d'anaphylaxie expérimentale, mais il est rare cependant que l'homme se sensibilise à un seul antigène. Depuis une quinzaine d'années, à la suite des observations initiales de Widal et de ses collaborateurs de sensibilisation à l'ipéca et de Gougerot et Blamoutier de sensibilisation au palissandre, un nombre considérable d'observations a été rapporté d'eczémas dus à une hypersensibilité spécifique, celle-ci pouvant être due aux substances protéiques ou cristalloïdiques les plus variées. Mais à côté de ces cas presque entièrement comparables à l'anaphylaxie expérimentale en existent d'autres qui ne présentent avec celle-ci qu'une certaine analogie. « L'anaphylaxie humaine est bien plus complexe que l'anaphylaxie expérimentale » ont écrit Widal, Abrami et Brissaud. La sensibilisation y est généralement le fait non d'un contact unique, mais de contacts répétés avec l'antigène ; les voies d'accès de l'antigène sont différentes dans la règle de celles de l'anaphylaxie expérimentale (digestive, cutanée surtout en l'occurrence dans l'eczéma) ; la préparation de l'organisme exige souvent plusieurs années alors que dans l'anaphylaxie expérimentale, par voie sous-cutanée ou vasculaire, quelques jours souvent suffisent et que l'antigène n'a souvent besoin d'agir qu'une fois pour sensibiliser. Quant au mélange de sensibilisation et d'immunité il se retrouve ici et le Professeur Gougerot y a insisté à propos de l'eczéma avec Delay et Meyer-Heine : « La démonstration en est donnée, écrit-il, par l'action déclenchante

de l'arrêt du travail. Nous avons déjà insisté sur ces faits avec Blamoutier dans nos premières observations en 1922 et nous y sommes revenus depuis ». Dans ses cas l'eczéma professionnel n'existait pas avant l'arrêt du travail, comme si le malade se trouvait immunisé par les contacts quotidiens ; il n'apparaissait qu'à la reprise du travail et, souvent, seulement si la cessation des contacts avait été suffisamment prolongée. Raoul Bernard a observé un fait analogue chez un ouvrier dont l'eczéma s'atténuait pendant les périodes de travail pour s'aggraver considérablement après le repos.

3. — Les bases du diagnostic de l'eczéma anaphylactique. Etude critique

Sur quelles bases repose le diagnostic d'eczéma anaphylactique ? Sur l'interrogatoire évidemment qui peut révéler la notion d'un ou de plusieurs antigènes pouvant être mis en cause. En fait, sur des épreuves biologiques que nous allons étudier successivement.

1° LA CRISE HÉMOCLASIQUE. — Ainsi nommée par Widal, Abrami, Brissaud et Joltrain, reconnue dans les phénomènes d'anaphylaxie expérimentale par Charles Richet, Biedl et Krauss, elle précède l'apparition des symptômes cliniques, et la leucopénie en constitue l'élément le plus constant. Cette précision indique qu'à l'origine des phénomènes d'hypersensibilité existe une perturbation humorale, la dermatose n'étant que le stade ultime d'un processus plus général qui s'effectue dans l'intimité des humeurs de l'organisme. Encore convient-il de reconnaître que la crise hémoclasique répond à un phénomène beaucoup plus général (Widal et ses collaborateurs). En dehors du conflit antigène-anticorps de l'anaphylaxie, les influences les plus variées sont susceptibles de la faire apparaître ; elle ne se produit cependant généralement que chez les sujets à diathèse colloïdoclasique, celle-ci représentant une véritable tare humorale caractérisée

par un état d'instabilité de l'équilibre des colloïdes plasmatiques. La constatation de la crise hémoclasique demande donc à être renforcée par des éléments plus décisifs pour qu'on puisse affirmer catégoriquement l'origine anaphylactique d'un eczéma.

2° L'ÉPREUVE DE PRAUSNITZ-KUSTNER. — Elle apparaît comme cet élément décisif, car elle démontre d'une part la présence de l'anticorps dans le sérum du sujet chez lequel on cherche à démontrer l'anaphylaxie, et d'autre part elle traduit le conflit de cet anticorps transmis avec l'antigène injecté chez le sujet normal servant pour l'épreuve.

3° LES TESTS CUTANÉS. — Ils apparaissent, à première vue tout au moins, comme comportant la même valeur, du fait qu'ils traduisent la réaction de la peau vis-à-vis de la substance ou des substances capables de produire l'eczéma. Dès 1913, Werdenfel, Schultz avaient montré que les réactions des eczémateux étaient plus fortes aux substances irritantes que celles des sujets normaux. La même année, utilisant uniquement la cutiréaction, White et Schloss, puis de nombreux auteurs à leur suite, mirent en évidence de la sorte la sensibilisation à des substances normalement parfaitement tolérées.

En 1922, Gougerot et Blamoutier, utilisant l'épidermo-réaction dans leurs observations d'eczéma au palissandre et à l'huile de cade, obtenaient un eczéma localisé. Jadasohn et Bruno-Bloch ont depuis préconisé l'épidermo-réaction comme le test cutané par excellence de l'eczéma et les travaux histologiques de Civate sont venus ultérieurement consacrer leurs conclusions. Seule la réaction à type d'eczéma a de l'intérêt dans cette dermatose, car elle révèle la sensibilité épidermique. Cette question a été reprise en 1932 par Sezary et Mauric qui ont confirmé que l'épidermo-réaction révélait l'hypersensibilité épidermique quand elle donnait une réaction érythémato-vésiculeuse ; l'existence d'une papule inflammatoire ou urticarienne traduit une hypersensibilité dermi-

que ou humorale qui peut d'ailleurs être associée à la réaction épidermique, mais qui en est indépendante et qui est beaucoup plus nettement mise en évidence par l'intradermo-réaction dans le premier cas, par la cuti-réaction dans le deuxième. Tous les auteurs s'accordent sur ces faits à l'heure actuelle et une séance de la Société de Dermatologie en janvier 1935, consacrée aux tests cutanés, a fait l'unanimité sur ce sujet. Ainsi seule l'épidermo-réaction et sa réponse érythémato-vésiculeuse ont de la valeur au cours de l'eczéma ; l'intradermo-réaction et la cuti-réaction surtout sont des méthodes infidèles pour étudier la sensibilité de la peau des eczémateux, sauf peut-être dans les cas d'eczéma papulo-vésiculeux où la sensibilisation porte à la fois sur le derme et sur l'épiderme.

4. — L'eczéma anaphylactique est exceptionnel

Les eczémas par sensibilisation humorale sont à la vérité exceptionnels. L'existence de la crise hémoclasique ne peut que très rarement être mise en évidence et on peut moins souvent encore constater la positivité de la réaction de Prausnitz-Kustner. L'eczéma anaphylactique, s'il apparaît donc comme un phénomène incontestable, n'en répond pas moins à un ordre de faits extrêmement peu fréquents.

« La possibilité même d'une sensibilisation générale peut n'être considérée que comme une coïncidence, mieux, une association avec une sensibilité locale (épidermique dans l'eczéma) qui est l'essence même de la dermatose » (Sézary).

II. — ECZEMA ET SENSIBILITE LOCALE

Cette sensibilité locale devait s'imposer en effet comme le fait essentiel dans l'eczéma, en l'absence, dans l'immense majorité des cas, d'une sensibilité générale.

1. — Valeur des tests dans la détermination de la sensibilité locale

Les tests cutanés ne pouvaient manquer d'apparaître comme l'élément dominant la question de l'eczéma et lui constituant une base précise. Longtemps cependant on n'a tenu aucun compte du type de la lésion dermatologique obtenue au cours de ces épreuves cutanées, bien que, nous l'avons vu, pour chaque dermatose existe un test plus approprié et que seule l'épidermo-réaction ait une valeur réelle dans l'eczéma, réserve faite encore que la réponse fournie soit érythémato-vésiculeuse.

Ces épreuves cutanées, si elles ont beaucoup enrichi nos connaissances sur la sensibilité locale, sont cependant infidèles et trompeuses quand il s'agit d'apporter des précisions sur les causes réelles des eczémas. Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier en ont les premiers, à cet effet, critiqué la valeur. Sézary, Tzanck en reconnaissent les lacunes. Dans nombre de cas où une recherche systématique est pratiquée, aucun antigène ne peut être mis en évidence. Le Professeur Gougerot d'ailleurs a renoncé à ces essais systématiques en dehors de la notion mise en évidence par l'interrogatoire d'un antigène ou d'un petit nombre d'antigènes possibles à l'origine de l'eczéma considéré. Même dans ces cas, l'antigène présumé spécifique étant utilisé, le résultat peut également se trouver parfois négatif, et l'on évoque ainsi l'influence possible d'autres facteurs. D'autre part, certains résultats semblent paradoxaux : c'est ainsi qu'au cours de l'eczéma infantile il est fréquent de rencontrer une réaction cutanée positive avec l'ovalbumine au contact de laquelle l'enfant ne s'est jamais trouvé, alors que les essais avec les aliments habituellement ingérés restent tous négatifs. Les tests n'ont donc que peu de valeur au point de vue étiologique au cours de l'eczéma s'ils ont permis de préciser la notion de sensibilité épidermique au cours de cette dermatose.

2. — Nature de la sensibilité locale

a) HYPERSENSIBILITÉ ET INTOLÉRANCE. — CRITIQUE DE L'EMPLOI DU MOT « ALLERGIE »

Nous avons vu que différentes expressions avaient été employées pour traduire cette sensibilité épidermique : allergie, hypersensibilité, intolérance. Si ces deux derniers termes nous apparaissent comme également heureux, il nous semble que celui d'allergie est au contraire facteur de confusions inutiles. Ce terme d'allergie est en effet l'objet d'interprétations extrêmement variées : « Dans l'état actuel de nos connaissances, l'allergie apparaît comme un phénomène utile, écrit Bordet. Cependant, certains phénomènes, qui doivent être interprétés comme des réactions défensives, sont susceptibles d'entraîner parfois des effets préjudiciables ou même funestes lorsqu'ils s'accomplissent avec une énergie accrue ». Charles Nicolle, par contre, définit l'allergie comme « un état momentané ou durable de moindre résistance à une infection ou à une intoxication ». Sézary, qui emploie cette expression d'allergie dans l'eczéma, a reconnu le danger et il s'en explique. Il l'utilise dans le sens d'hyperergie, de réaction et comme se rapportant seulement à une partie de l'allergie de Von Pirquet. Il nous paraît cependant judicieux de préférer les termes d'hypersensibilité ou d'intolérance plus vagues, n'apportant pas de cadre trop précis non plus que de possibilités de confusion.

b) NATURE DE LA RÉACTION LOCALE

I. — *Les théories biologiques :*

1° *La théorie du conflit antigène-anticorps. Sa critique.* — C'est qu'en effet il est difficile d'être beaucoup plus explicite, car la nature de la réaction reste toute entière à préciser.

L'idée d'un conflit antigène-anticorps au niveau de l'épiderme ne pouvait manquer de tenter les auteurs. Admise en

particulier par Bruno-Bloch et par Ravaut, elle ne saurait constituer qu'une hypothèse car la mise en évidence d'un anticorps reste problématique. L'épreuve de Kœnigstein et Uhrbach, équivalente de l'épreuve de Prausnitz-Kustner, mais pratiquée avec le liquide des vésicules eczémateuses ou bien avec le liquide de ponction des phlyctènes obtenues par une vésication locale, a été créée dans le but de révéler ces anticorps locaux. Elle n'est pas très convaincante et d'autre part elle s'avère comme beaucoup plus rarement positive encore que l'épreuve de Prausnitz-Kustner. C'est pourquoi la plupart des auteurs rejettent actuellement cette notion du conflit antigène-anticorps.

Les uns se basent sur l'existence d'eczémas idiosyncrasiques, ce qui nous paraît pour le moins spécieux puisqu'on sait que, d'une part, la sensibilisation peut être transmise héréditairement (cas d'intolérance à l'œuf sur quatre générations de Guy Laroche, Richet et Saint-Girons) et que, d'autre part, des réactions de groupe peuvent exister qui font qu'un sujet sensibilisé par un corps déterminé avec lequel il a été en contacts répétés, déclenche sa première poussée d'eczéma lors du premier contact avec un corps différent, mais de constitution chimique analogue.

2° *La théorie de l'anticorps seul élément nocif.* — L'impossibilité de mettre en évidence ces anticorps nous paraît devoir également constituer un argument capital contre l'opinion de Péhu et Woringer. A propos de l'eczéma du nourrisson en effet ces auteurs estiment que la seule présence de l'anticorps fixé sur les cellules épidermiques suffit à les modifier et à provoquer l'eczéma, le contact de l'antigène, même mis en évidence, s'avérant alors inutile.

II. — *Les théories physiques.*

La mise en évidence des antigènes est d'ailleurs également le plus souvent impossible et Darier a pu écrire : « Bruno Bloch a soutenu que c'est le choc antigène-anticorps local qui explique les lésions des cellules malpighiennes, la spongieuse. On peut soulever bien des objections : la chaleur, la lumière,

le traumatisme qui peuvent occasionner des eczémas de cause physique ou mécanique ne sauraient être considérés comme des antigènes, non plus que les produits du métabolisme normal en surabondance ou des substances anormales élaborées du fait d'un fonctionnement vicié de nos viscères ».

Sézary a substitué aux théories biologiques une théorie physique dont, écrit-il, les adeptes sont de plus en plus nombreux. Cette théorie expliquerait pour lui les eczémas de cause physique, l'idiosyncrasie, l'inconstance des résultats des tests, les eczémas de cause interne ; elle ferait comprendre l'efficacité de certains traitements intra-dermiques certainement incapables de neutraliser des anticorps, elle rendrait compte du phénomène de Torok et Ramel du développement progressif à partir du foyer primaire de l'eczéma de la sensibilité de la peau.

Cette théorie manque malheureusement de preuves et elle s'aide par ailleurs d'arguments qui sont loin d'être définitifs contre les partisans du conflit antigène-anticorps.

Critique de la notion de réactogène. — Nous voyons ainsi combien peu avancés nous sommes dans cette connaissance du déterminisme de l'eczéma. Nous pensons cependant pouvoir aller dans notre critique beaucoup plus loin encore. Tzanck a introduit la notion de réactogène qu'il place à la base de celle d'intolérance, opposant point par point les propriétés réactogènes aux propriétés toxiques, la nocivité qui tient au sujet, à la toxicité qui tient à la substance. Cette notion a fait fortune. Nous allons en examiner successivement les différents éléments et voir s'ils sont véritablement intangibles.

— Pour Tzanck, le réactogène se caractérise par des accidents non proportionnels aux doses : la notion de dose n'intervient pas. Cependant Bruno Bloch et Steiner-Wourlich, cherchant à provoquer des eczémas chez des sujets qui, normalement, ne sont pas sensibles à la primevère, ont obtenu avec un extrait de celle-ci une sensibilisation dans 40 % des cas avec une solution à 40 %, dans la totalité des cas avec une solution à 100 %. Il semble donc que la concen-

tration joue un rôle certain et cette notion est d'ailleurs admise par Sézary. Notons d'ailleurs que la durée d'incubation, l'intensité des réactions locales et des réactions à distance varient chez ces sujets où l'eczéma est ainsi provoqué.

— D'autre part, tous les antigènes ne se valent pas. Il semble incontestable en effet qu'existent de grosses différences entre les nombreux antigènes ou réactogènes. « Les causes déterminantes possibles, infiniment variées dans leur nature, ont aussi un pouvoir eczématogène très inégal. Les unes sont si pénétrantes qu'elles agissent même sur les sujets normaux, d'autres sont si peu perturbatrices qu'on hésite à les considérer comme pathogènes » (Darier). « Toutes les substances chimiques ne sont pas capables de provoquer de l'eczéma même chez les prédisposés », écrit Milian. C'est ainsi que cet auteur n'a jamais pu observer d'eczéma provoqué par l'aristol alors que la paraphénilène-diamine en détermine très souvent. Les cristalloïdes seraient plus souvent en cause que les colloïdes à l'origine de l'eczéma pour Touraine. Jausion pense qu'il existe des antigènes à peu près universels, réactifs aux bornes de la toxicité pour presque tous, et des antigènes électifs pour un petit nombre de patients, et encore seulement dans un moment de défaillance.

Où est la différence jusqu'ici avec l'intoxication qui, pour Tzanck, est subordonnée au toxique et à sa dose. Négligeant la question de la dose, il estime que tel sujet qui aura de l'eczéma au contact par exemple de l'iodure de potassium tolérera par contre cette substance injectée dans les veines. Or, cette assertion va à l'encontre des résultats obtenus également avec l'iode par Bruno Bloch et Peter, puis par Jaeger qui, obtenant de l'eczéma à la fois par la voie cutanée et par la voie veineuse, en concluaient à l'absence d'opposition entre les eczémas d'origine externe et d'origine interne. C'est ici que doit, en effet, entrer en ligne de compte l'importance de la notion de dose et l'on conçoit que la quantité d'antigène parvenant à la peau jouant un rôle, il soit nécessaire d'injecter des doses d'iode suffisamment fortes pour obtenir au niveau de la peau le même résultat que par une application

directe. Ces expériences nécessiteraient donc, pour pouvoir être interprétées rigoureusement, certaines précisions qui leur manquent dans la règle.

Critique de la notion de désensibilisation. — La notion de désensibilisation nécessite également d'être revue. Outre qu'elle aboutit beaucoup plus souvent à des échecs qu'à des succès, ainsi que l'écrit le Professeur Gougerot, elle mérite d'être envisagée d'une manière plus critique encore. En effet, cette expression de désensibilisation est-elle justifiée ? Déjà discutable lorsqu'il s'agit de désensibilisation spécifique à l'aide de l'antigène où elle est alors temporaire et ne confère qu'une immunité passagère qui s'efface vite si les contacts thérapeutiques, même après des mois, sont supprimés, elle devient encore plus discutable lorsqu'on parle de désensibilisation non spécifique. L'action des différentes méthodes dites de désensibilisation non spécifique (auto-hémothérapie, etc.) apparaît comme un phénomène extrêmement complexe et dont en fait nous ignorons tout.

Critique de la notion de réactions secondes. — Ravaut a vulgarisé la notion de réactions secondes à distance vis-à-vis d'une lésion primaire qui sensibiliserait la peau. Ces faits déjà observés par Bazin, Kaposi, Besnier, Brocq les avait envisagés sous le nom de réactions cutanées à distance, à propos des plaies infectées, et surtout Bruno Bloch y avait fortement insisté chez les porteurs de tricophyties qui faisaient un eczéma à distance de la dermatose déterminée par ces champignons, eczéma dans lequel le parasite ne pouvait être isolé.

Un certain nombre de critiques ont été opposées à cette théorie des réactions secondes, en particulier par Milian.

1° Le contact ne peut être qu'en apparence localisé ; c'est ainsi que les poussières de ciment volent à distance et que le cimentier qui se gratte peut transporter ces poussières en des endroits éloignés.

2° Il peut y avoir localement absorption par la peau et généralisation de l'action nocive dans la circulation générale

de dedans en dehors, d'où éruption en deux temps, locale, initiale, souvent caractéristique, générale, secondaire, beaucoup moins caractéristique de l'antigène. Ce pourrait être le cas pour les tricophyties.

3° Enfin Milian croit à la possibilité d'eczémas biotropiques et, par exemple, ce qui nous apparaît assez discutable, qu'en cas d'eczéma par appel chimique de B. K., une poussée généralisée d'eczéma tuberculeux pourrait se produire sous des causes diverses.

Avant Milian, Brocq avait d'ailleurs formulé à ce propos diverses hypothèses comme possibles :

- simple coïncidence de deux variétés d'éruption ;
- identité des deux affections avec aspect objectif différent ;
- réveil sous l'influence d'une infection cutanée de prédispositions individuelles créant la dermatose secondaire ;
- éruption primitive directement causée par l'agent microbien et éruption seconde par les toxines, ce qui, pour Brocq, constituerait l'hypothèse de beaucoup la plus probable.

III. — L'ECZEMA, REACTION DE DEFENSE A UNE INTOXICATION D'ALLURE SPECIALE

De la notion d'hypersensibilité, d'intolérance, après ces critiques, subsiste du moins cette notion essentielle que l'eczéma est une réaction de terrain. C'est la vieille notion de réaction cutanée de Brocq. Ne fait pas de l'eczéma qui veut. « L'eczéma, écrit Tzanck, est un phénomène réactionnel, un phénomène de défense ». Certes. « Mais, ajoute-t-il, c'est l'expression d'une sensibilité cutanée, non d'une insuffisance ou d'une déficience cutanée. L'intolérance représente l'un des deux aspects de l'immunité, la défense par l'alarme, conception soutenue dès 1913 par Gougerot ». En soutenant ainsi, à juste titre, la thèse de l'eczéma réaction de défense tenant à un terrain local et général, notre Maître, le Professeur Gougerot, n'envisage cependant pas, d'une manière aussi

schématique le problème de l'eczéma et, reprenant les idées de Brocq, il considère beaucoup plus l'eczéma, d'origine interne surtout, comme relevant d'une intoxication spéciale dont la dermatose constituerait la traduction.

L'ECZÉMA MALADIE PIERRE DE TOUCHE DE LA NOTION D'INTOLÉRANCE

D'ailleurs la pierre de touche de la notion d'hypersensibilité, d'intolérance dans l'eczéma, est l'obligation où l'on se trouve de conclure du particulier au général. L'absence de réactogène constatable est d'une fréquence considérable. « Qu'on parle d'anaphylaxie ou d'allergie, a écrit Marfan à propos de l'eczéma du nourrisson, ce qu'il faudrait pour ne pas rester dans le vague, c'est rechercher et indiquer dans chaque cas particulier qu'elle a été la cause qui a agi comme antigène ». Dans un très grand nombre de cas cette recherche ne donne pas de résultats. « Il existe une des modalités de l'eczéma, dit Tzanck, indépendante de toute sommation externe ». Cet eczéma constitutionnel, « l'eczématose » de Darier, correspond à l'eczéma-maladie des anciens auteurs.

LA QUESTION DE L'AUTO-SENSIBILISATION. LA SUBSTANCE P D'ORIEL.

Dans les cas où le facteur déclenchant demeure inapparent, on pouvait se demander si les produits des différents métabolismes plus ou moins adulterés n'étaient pas susceptibles de devenir des agents de sensibilisation. Widal, Abrami et Brissaud, dès 1912, se sont intéressés à ce problème de l'auto-sensibilisation. Dès cette époque également le Professeur Gougerot avait entrepris des recherches en ce sens et pratiquait chez ses malades des intradermo-réactions avec des urines concentrées. Jausion, qui rapporte ces travaux, a, plus tard, préconisé la désensibilisation par les urines des

sujets supposés auto-sensibilisés, ceci sous le nom d'auto-ourothérapie.

Mais ce sont surtout les travaux d'Oriel et Barber sur la substance P des urines qui ont fourni un substratum plus précis à cette hypothèse. Les recherches des auteurs anglais semblent prouver que, dans quelques cas au moins, l'auto-sensibilisation est possible. Cette substance P (probablement un phospho-protéide) serait pour Oriel un antigène secondaire formé dans le foie, dégradation de l'antigène primaire arrivant dans un organisme sensibilisé. Cet antigène secondaire agissant sur les tissus de l'organisme réalise des manifestations allergiques. Cette substance P serait caractérisée par ses propriétés biologiques : c'est un antigène (les tests cutanés sont positifs avec cette substance) et un antigène spécifique, les réactions n'étant obtenues chez un sujet qu'avec sa propre substance ou celle d'un individu atteint d'une même affection allergique (spécificité de groupe morbide) ; le pouvoir de cet antigène n'existe que pendant les paroxysmes, au début et surtout avant la crise. La substance P pourrait de ce fait servir à désensibiliser les sujets ; l'emploi, à cet effet, de cet antigène serait susceptible de déterminer des réactions non seulement locales mais également focales (recrudescences) et générales (phénomènes de choc plus ou moins nets). Savy, Gaté, Thiers, Cuilleret et Charpy de Lyon ont repris, en France, les travaux d'Oriel et, bien que moins enthousiastes que cet auteur, estiment cependant que la substance P comporte un gros intérêt. Cette notion d'auto-sensibilisation à la substance P a été toutefois très vivement combattue. Freeman, Bruce, Pearson, Brown et Munro en Angleterre lui dénie toute spécificité et tout **qualité thérapeutique**, et Storm van Leuveen en Hollande, sans être aussi absolu, n'est pas loin de se ranger à cet avis. Le Professeur Gougerot, avec Boule, a obtenu, en employant la méthode d'extraction de Thiers, des résultats très inconstants, tantôt d'un malade à l'autre, tantôt chez un même malade entre les résultats obtenus pour le sang, l'urine et la sérosité d'eczéma. Quatre fois même des extraits inactifs chez le

malade producteur ont donné des réactions chez un autre eczémateux, et ces auteurs ont conclu que les malades qu'on peut soupçonner d'auto-sensibilisation sont l'exception et que les dermatoses auto-toxiques ne peuvent généralement pas être démontrées allergiques.

L'ABAISSEMENT DU SEUIL DE TOLÉRANCE CUTANÉE

« Pour l'immense majorité des cas bénins, la cause externe s'impose, écrit Sabouraud, tandis que pour les cas graves la cause (interne ou externe) demeure tout à fait inconnue. Ces lésions qui durent des mois, des années, disséminées sur tout le corps, durables, récidivantes, paroxystiques, nous n'en connaissons pas la cause ». Cet aveu d'impuissance apparaît un peu comme une défaite et on conçoit que nombre d'auteurs ne s'en soient pas satisfaits. « D'après Bruno Bloch, écrit encore Sabouraud, tous les sujets sont sensibilisables à l'irritation des primevères, mais chacun l'est plus ou moins que d'autres... On a imaginé pour expliquer ces différences individuelles un mot : les seuils ». Le seuil individuel de chacun opposerait une résistance plus ou moins grande à l'agent traumatisant. L'existence de ce seuil de la résistance est pour Jausion le seul lien commun qui rattache toutes les formes d'excitants cutanés. « Ce sont nos organismes et eux seuls, écrit-il, qui, par leur épisodique fragilité confèrent à tout ce qui n'est pas nous la qualité occasionnelle d'antigène, en promouvant les « subpoisons » au rang de poisons. Tel individu, qui avait débuté par une seule intolérance, en acquiert d'autant plus qu'il prend de l'âge puisque tout est fonction d'une résistance qui faiblit avec le vieillissement ».

LA NOTION DE TERRAIN

Mais encore convient-il, cette notion de seuil admise, d'expliquer comment survient son abaissement.

1° Lorsqu'il s'agit d'eczéma d'origine externe, il faut envisager un élément local ;

2° Lorsqu'il s'agit d'un eczéma d'origine interne, on envisage :

— une insuffisance des émonctoires et du rein en particulier ;

— une diminution de l'activité des différents barrages de l'organisme (barrière digestive, barrière hépatique, système réticulo-endothélial) ;

— une élaboration par le tégument de produits anormaux ;

— l'arrivée à son niveau de produits anormalement abondants dans l'organisme et débordant ses défenses en les surchargeant, ou bien en quantité normale mais débordant alors des défenses amoindries.

« L'eczéma, écrit le Professeur Gougerot, est une réaction de défense, une destruction par la peau de substances venues de l'extérieur ou de l'intérieur ; cette destruction peut se faire, mais assez rarement, par le mécanisme de l'anaphylaxie ; cette destruction revêt la forme vésiculeuse (qu'il y ait ou non anaphylaxie) parce que la peau a une prédisposition spéciale, une porosité héréditaire ou acquise ». C'est en fait la notion de terrain qui domine la question de l'eczéma et nous allons voir comment. L'antigène, le réactogène, le subtoxique, en dehors de rares cas, ne sont généralement pas trouvés dans l'eczéma. « Au total, écrit Pautrier, la conception actuelle de l'eczéma revue à la lumière des travaux de ces dernières années nous amène à reconnaître la nature d'un certain nombre de types morbides de l'eczéma comme étant des streptococcies, des épidermophyties, des levurides ; elle nous fait considérer tout un grand groupe d'eczémas, les eczémas professionnels, comme représentant le type des dermatoses de sensibilisation. Elle nous laisse à peu près au même point que nos devanciers, c'est-à-dire dans une ignorance à peu près complète vis-à-vis d'un autre groupe d'eczémas, les eczémas récidivants, l'ancien eczéma diathésique, l'eczéma-maladie, que nous devons nous borner à classer comme une réaction individuelle d'intolérance cutanée ».

CHAPITRE III

ESSAI D'ORIENTATION DANS LA PATHOGENIE DE L'ECZEMA

Une redoutable obscurité dans l'interprétation du mécanisme de l'eczéma semble résulter de l'étude critique que nous venons de faire. C'est pourquoi nous voudrions essayer ici de faire le point et de nous orienter.

Quatre notions apparaissent évidentes et peuvent être universellement acceptées :

1° Le fait que tout eczéma est irritable ;

2° L'existence de causes déclenchantes extrêmement variées au cours de l'eczéma ;

3° La fréquence des eczémas où aucune cause ne peut être mise en évidence ;

4° L'importance capitale du terrain dans la pathogénie de l'eczéma.

Nous allons étudier successivement ces quatre points différents afin d'examiner et de rechercher les éléments qu'il est possible d'en retirer pour une meilleure compréhension de la pathogénie de l'eczéma.

I. — TOUT ECZEMA EST IRRITABLE

Il est facile à enflammer. Ces facteurs aggravants sont à distinguer nettement des facteurs déclenchants. « Le point capital est que ces facteurs aggravants n'ont rien à voir avec la cause même de l'eczéma, écrit Chevallier. L'erreur a été de confondre les causes aggravantes et les causes

réelles. L'immense majorité des eczémats des blanchisseuses est donnée partout comme le type de l'eczéma artificiel. En réalité, l'immense majorité de ces eczémats sont simplement enflammés par le contact de l'eau, du savon, des lessives. La vraie dermatite de l'eau de Javel est diffuse alors que l'eczéma ordinaire des blanchisseuses est en plaques séparées par de la peau saine comme chez les sujets ne maniant pas d'irritants ».

II .— A COTE DES CAUSES AGGRAVANTES EXISTENT DES CAUSES DECHAINANTES QUI DECLENCHE LA POUSSEE D'ECZEMA

La liste de presque tous les facteurs étiologiques actuellement connus de l'eczéma se trouve déjà dans Bazin. « La manipulation des substances irritantes provoque le développement d'éruptions diverses surtout sur les mains et la face. Ces éruptions peuvent être simplement artificielles ; elles cessent alors avec l'éloignement de la cause ».

Ces causes sont extrêmement variées et nous nous bornerons à citer seulement les principales :

1. — Ces causes peuvent être externes

Ce sont alors :

— soit des causes microbiennes ou parasitaires. Elles donnent souvent alors à l'eczéma un aspect particulier qui, dès l'abord, permet de porter un diagnostic étiologique avant même le diagnostic anatomo-clinique ;

— soit des causes chimiques (teintures, médicaments, etc.) ;

— soit des causes physiques. Il convient d'ailleurs de noter que Jausion a insisté sur ce fait que les radiolucites étaient généralement d'étiologie complexe : elles exigeraient le plus souvent, outre les ondes les plus courtes du spectre solaire, l'imbibition du corps muqueux par un photo-catalyseur (ordinairement une porphyrine pouvant naître de l'hémoglobine par administration de sulfonal) en accord avec le

rayonnement, et, en outre, un antigène distinct ou non de cette substance (streptocoques par exemple) ;

— soit enfin des causes mécaniques telles que le simple grattage ou le frottement.

2. — Les causes internes

Elles se relient aux précédentes par l'existence d'eczémas par ingestion d'aliments ou de médicaments où seule la voie d'accès vers la peau répond véritablement à cette expression. Les causes internes proprement dites apparaissent, elles, comme infiniment plus discutables. Déjà discutables dans leur existence et dans leur nature (substances auto-toxiques des anciens auteurs, substances P d'Oriel), elles le sont davantage encore lorsqu'il s'agit de déterminer à quel titre interviennent ces causes déclenchantes : réactogènes ? subtoxiques ? Le seul fait patent qui ressorte de leur étude c'est que ces facteurs sont :

— soit des éléments normalement parfaitement tolérés et dénués de toute toxicité ;

— soit des éléments normalement toxiques, mais qui, à ces doses, ne manifestent pas leur action nocive chez le sujet normal et qui, quelle que soit leur nature ou les phénomènes toxiques qu'ils entraînent habituellement, déterminent tous ici une même réaction cutanée, l'eczéma.

III. — FREQUENCE DES ECZEMAS SANS CAUSE PRECISE

La fréquence avec laquelle aucune cause précise ne peut être mise en évidence à l'origine de l'eczéma est également universellement reconnue. L'eczéma-maladie, l'eczématose, qui répond à cette catégorie d'eczéma, n'a jamais été inclus par les auteurs dans leurs différentes conceptions de l'eczéma que par un raisonnement allant du particulier au général, que par analogie et sans qu'aucun élément précis permette véritablement cette déduction. Il est donc normal de chercher ailleurs l'origine véritable de l'eczéma.

IV. — L'IMPORTANCE DU TERRAIN DANS LA PATHOGENIE DE L'ECZEMA

La notion d'un terrain spécial nécessaire au développement de l'eczéma est également généralement admise. Elle apparaît véritablement comme le facteur profond de l'eczéma, le facteur nécessaire. « La cause réelle, écrit Gaté, doit être cherchée dans un terrain pathologique encore mystérieux et que nous commençons à entrevoir. Les eczémas microbiens, les eczémas par infection focale, ne sont que des eczémas par cause occasionnelle. L'infection locale n'est qu'accessoire et le terrain est tout ».

Ce qui importe donc, c'est le terrain local, c'est le terrain général, humoral. Quelle que soit la théorie invoquée, la notion de terrain y a sa place obligatoire.

— Brocq qui enseignait à ses élèves l'importance essentielle de cette notion de terrain dans le déterminisme des réactions cutanées, critiquant la théorie infectieuse de Unna, a pu écrire : « Cette théorie est séduisante, mais elle ne supprime ni toutes les obscurités ni toutes les hypothèses, car admise, elle suppose : 1° un bon terrain de culture, ce qui revient à l'existence de conditions pathogéniques admises par les partisans de la théorie interne, à l'existence de cette fameuse prédisposition si obscure ; 2° une extrême fragilité de l'opportunité morbide de ce terrain de culture pour pouvoir expliquer les faits cliniques connus de disparition par trouble humoral ».

— « Pourquoi certains sujets se sensibilisent-ils, alors que la majorité restent indifférents, écrivent Pasteur Vallery-Radot et Mlle Heimann, c'est tout le problème de la sensibilisation humaine ». Pour Tzanck, dans l'eczéma, la prédisposition du sujet tient la plus grande place et lorsqu'il envisage le point de vue expérimental dans l'eczéma, il insiste sur ce fait qu'il est nécessaire de s'adresser à des prédisposés.

Mais si tout le monde reconnaît l'importance du terrain, personne ne s'entend plus lorsqu'il s'agit d'en préciser la nature. Si nous essayons d'analyser cependant les différents

points du problème du terrain dans l'eczéma nous sommes amené à envisager plusieurs éléments successifs.

1° EN PREMIER LIEU, TOUT SUJET EST-IL SUSCEPTIBLE DE FAIRE DE L'ECZÉMA ? — C'est ce qui semble résulter des expériences de Bruno Bloch et Steiner-Wourlich avec l'extrait de primevère ; ces auteurs, en effet, arrivent à déterminer de l'eczéma dans tous les cas avec un extrait très concentré alors que les proportions sont très inférieures avec une solution à 40 %.

Cette notion n'est pas admise par la plupart des auteurs. Il n'en est pas moins vrai que la notion de l'importance de la concentration du produit doit être retenue de même que celle de la nature de ce produit. On a en effet l'impression que pour certaines substances, au moins à des concentrations suffisantes, un grand nombre de sujets, sinon tous, peuvent réagir par de l'eczéma. Mais pour que d'autres substances généralement parfaitement tolérées le déterminent un terrain spécial est nécessaire.

Ce terrain est-il constitutionnel ou acquis ? Bateman admettait déjà que la peau était « constitutionnellement irritable ». Spillman croit de même que la peau des eczémateux a une propriété spéciale qui la force à réagir suivant une modalité particulière : « On naît eczémateux, on ne le devient pas ». Péhu et Woringer admettent chez le nourrisson une sensibilité congénitale pour les aliments. La biophallergie est pour eux héréditaire, les gamètes se chargeant d'opérer la transmission.

Cette transmission héréditaire paraît certaine dans un certain nombre de cas. Mais elle ne l'est de toute évidence pas dans tous les cas d'eczéma, surtout de l'adulte, et elle l'est même, semble-t-il, exceptionnellement chez celui-ci. Il en résulte que la plupart des auteurs admettent deux ordres de faits :

— d'une part, des eczémas innés, idiosyncrasiques, où le terrain eczémateux est constitutionnel ;

— et, d'autre part, des eczémas où la modification du ter-

rain à l'occasion de laquelle ils se révèlent est une modification acquise.

2° QUELLE EST ALORS LA NATURE DU TERRAIN EN CAUSE ? —

Deux facteurs semblent nettement devoir être envisagés ici :

— un facteur général qui semble avoir surtout préoccupé les nombreux auteurs qui ont étudié l'eczéma. C'est ce que nous appellerons le terrain général.

— un facteur local, à notre avis de beaucoup le plus important et sur lequel le Professeur Gougerot est un des rares à avoir insisté.

A. — LE TERRAIN GÉNÉRAL

« Sa base organique, écrit Gaté, lésionnelle ou fonctionnelle, est hypothétique. Nous pouvons, dans certains cas, incriminer le jeu défectueux des émonctoires, des déficiences hépatiques, des perturbations endocriniennes ou endocrino-sympathiques ainsi que les facteurs infectieux ou toxiques dont ces différents facteurs peuvent dépendre ». Notons à ce propos qu'à la base de ces troubles Ravaut considérait l'héredo-syphilis comme un facteur extrêmement fréquent et que Milian fait jouer à la tuberculose un même rôle, celle-ci étant susceptible de réaliser pour cet auteur aussi bien certains eczémas fixes et cyanotiques, localisés, assez caractéristiques, que toutes les autres variétés d'eczémas où l'antigène ne ferait que réveiller et localiser le virus ; il s'agirait alors dans ce dernier cas d'un véritable eczéma biotrope. Cette hypothèse a été reprise par Weintraub qui envisage l'eczéma sous l'espèce d'une maladie biotrope à germe inconnu susceptible d'être déclenchée par d'innombrables causes.

Quoi qu'il en soit de ces étiologies lointaines ou hypothétiques, nous allons envisager maintenant successivement les différents facteurs plus immédiats qui ont été invoqués et qui sont rapidement résumés dans la phrase de Gaté, fac-

teurs sur lesquels Brocq et ses élèves ont particulièrement insisté en étudiant le terrain eczémateux.

1° *L'insuffisance rénale* paraît jouer un rôle assez faible dans l'eczéma. Tout au plus peut-elle constituer un adjuvant chez des sujets âgés en contribuant à la rétention des substances toxiques. Notons à ce propos que Brocq et Ayrignac, de même que Jacquet et Brochin, recherchant systématiquement une formule urinaire de l'eczéma, n'ont abouti qu'à des résultats négatifs.

2° *Le rôle de l'intestin* a été également et beaucoup plus souvent invoqué. Lesné et Dreyfus ont incriminé à l'origine du choc anaphylactique une insuffisance de ferments digestifs qui entraînerait une insuffisance de la transformation des protéines qui, dès lors, se comporteraient en albumines étrangères. Ce rôle de l'intestin, tant par la déficience de ses sécrétions que par celle du barrage physiologique qu'il constitue normalement, reste encore souvent invoqué et notamment par Desaux et Antoine dans un rapport au Congrès de Budapest. Il apparaît surtout, et en particulier à ces derniers auteurs, que l'intestin constitue dans l'eczéma un adjuvant important. Le traitement de ses troubles est susceptible d'apporter une sédation des symptômes de l'affection, mais exceptionnellement, semble-t-il, une guérison.

3° *Il est banal d'incriminer l'insuffisance hépatique à l'origine de l'eczéma* et ce facteur paraît être également invoqué par les tenants de l'auto-intoxication et par ceux de la théorie anaphylactique.

Dujardin et Decamps, pour expliquer les manifestations cutanées d'origine digestive, font jouer au foie un rôle de fixation des substances protéiques et antigènes amenées par la circulation ; ces substances ainsi fixées seraient incapables de réagir avec les anticorps. Si l'action pexique faiblit, si l'effort demandé est excessif, il y a état de sensibilisation, d'anaphylaxie. Uhrbach, dans un remarquable rapport au Congrès de l'insuffisance hépatique à Vichy, a repris l'étude des relations entre la peau et le foie. A côté de l'hypothèse de Dujardin et Decamps du défaut de fixation et de filtration, il envi-

sage celle de Manwaring, de Von Bergman, d'Oriel et Barber à propos de la substance P et la sienne propre de la possibilité pour le foie lésé par une infection ou une intoxication de modifier les substances qui lui parviennent pour en produire d'autres qui se comportent comme des antigènes, véritables allergènes secondaires ou endogènes. Uhrbach insiste par ailleurs sur l'hypersensibilité cutanée à type d'eczéma causée par la porphyrine apparaissant dans l'organisme à la suite de lésions hépatiques. L'augmentation de la porphyrine n'est pas constante, dit-il, mais le métabolisme d'un foie malade produit sans doute des substances non décelables actuellement qui sensibilisent l'organisme à la lumière. Les injections d'extrait hépatique feraient baisser l'hypersensibilité à la lumière des animaux porphyrinisés pour Schreuss et Carrié.

En fait, toutes ces assertions reposent plus sur des impressions que sur des faits précis. La première difficulté réside dans le diagnostic de l'insuffisance hépatique. D'autre part, Widal, Abrami et Iancobesco ont constaté que les accidents d'anaphylaxie alimentaire s'observaient souvent chez des sujets chez lesquels n'existait pas d'insuffisance protéopexique du foie et qu'il était fréquent de ne pas trouver d'insuffisance hépatique chez les malades ayant une dermatose colloïdo-clasique. Enfin il est une autre raison de douter, c'est la connaissance récente de l'existence de troubles hépatiques consécutifs aux affections cutanées. Les auteurs japonais Matsunobu et Tanae l'ont démontré expérimentalement chez le lapin. Déterminant chez cet animal des dermites artificielles ils ont observé consécutivement un trouble hépatique passager qui, pour Uhrbach, s'expliquerait du fait de la désintégration tissulaire cutanée des éléments azotés. Ströbe a, par ailleurs, cru démontrer que les éruptions anaphylactiques pouvaient amener des lésions hépatiques (tuméfaction trouble et même nécrose des cellules). Il faut d'ailleurs reconnaître que ces faits ne sont pas absolument convaincants et qu'il est au moins possible qu'il s'agisse d'accidents de même origine, se produisant tant au niveau de la peau que du foie

et non d'un retentissement de l'un sur l'autre. Ces lésions hépatiques sont en effet du type de celles décrites par Ep-pinger et Hess, puis par Caroli au cours de certains ictères, du type également des lésions obtenues par Brocard dans les hépatites expérimentales qu'il a déterminées en injectant de l'huile phosphorée au contact du splanchnique.

Si le diagnostic d'insuffisance hépatique est difficile à affirmer, il est encore plus difficile d'avoir confiance dans les résultats obtenus par la thérapeutique opothérapique. Quelle confiance peut-on avoir en effet dans l'action des extraits hépatiques. Il est impossible de le fixer à l'heure actuelle, et le moins qu'on puisse dire est qu'un doute sérieux est de mise à leur égard.

4° *Les modifications de l'équilibre acido-basique* ont également été considérées comme pouvant se trouver à l'origine de l'eczéma. « Le métabolisme cellulaire ne se fait bien qu'en milieu à pH normal », écrit Spillman, qui a consacré de nombreuses publications à cet aspect de la question de l'eczéma. Avec Drouet et Verain il compte chez les eczémateux 22 % de cas d'acidose pour 73 % de cas d'alcalose et 5 % de cas normaux. Marcadal Peri à Barcelone a rapporté des résultats sensiblement parallèles et, d'autre part, De Lavedan de Casaubon, dans sa thèse, sur 25 cas d'eczéma trouve 10 cas d'acidose et 12 cas d'alcalose.

Pour incontestables que soient ces faits, comme le font remarquer Gaté et Spillman lui-même, ils dénotent un déséquilibre, mais ce déséquilibre représente une conséquence et non une cause et de nombreux facteurs peuvent le produire. « C'est sur les différents éléments de cette chaîne qu'il faudrait agir pour obtenir une guérison durable », écrit Spillman. Nous verrons dans le bilan de notre travail que c'est par une modification du pH qu'en définitive se traduit l'action cellulaire des hormones, et on conçoit ainsi que si le déséquilibre acido-basique n'est pas la cause réelle de l'eczéma, il n'en reste pas moins vrai que, dans certains cas, le traitement de ce déséquilibre soit susceptible de donner des résultats tangibles et appréciables.

5° *Le rôle du système nerveux végétatif.*

a) *Phénomènes de choc et système neuro-végétatif.* — Le rôle du système nerveux végétatif dans les dermatoses secondaires au choc anaphylactique est indiscutable. Bouché et Hustin, dans un important travail en 1921, pensaient que le choc vaso-trophique était le résultat des manifestations successives d'une excitation portant sur les deux portions fonctionnelles du système nerveux organique, la stimulation sympathique précédant et apparemment exaltant les effets de la stimulation autonome. Pour eux, ce choc vasotrophique est un type réactionnel du système neuro-végétatif mis en jeu dans des conditions physiologiques et pathologiques variées et non seulement dans l'anaphylaxie. Pour Tinel et Santenoise (1922), presque toutes les manifestations du choc anaphylactique ou hémoclasique sont d'ordre sympathique et sont conditionnées par l'état du tonus neuro-végétatif, ce que confirment ensuite les travaux de Garrelon et Santenoise. Ceux-ci constatent en effet, avec Tinel, en 1923, que la vago-tonine rend les animaux plus sensibles aux poisons comme aux chocs (peptonique par exemple) alors que l'hypovagotonie les rend moins sensibles ou même insensibles à leur action. Le choc anaphylactique exprime donc une excitation du système neuro-végétatif dont l'état conditionne le choc. Arthus et Breton, Laporte incriminent également une perturbation du système neuro-végétatif dans les manifestations locales de l'anaphylaxie. Boquet, en 1934, compare les réactions allergiques et leurs phénomènes vasomoteurs locaux aux réactions que détermine l'histamine et il soupçonne de ce fait l'intervention du système neuro-végétatif. A la suite des travaux de Reilly enfin, Friedmann dans sa thèse a envisagé les réactions allergiques contre le résultat de la répercussion sur le tissu mésenchymateux d'une excitabilité du système neuro-végétatif, aucune opinion ne pouvant être formulée à l'avance sur leur caractère favorable ou fâcheux. C'est en effet, selon Reilly et Friedmann, le degré d'irritabilité du système nerveux qui règle l'intensité de ses manifestations et qui détermine, dans le cas par exemple d'une in-

fection, tantôt dans les cas favorables la limitation et la stérilisation d'un foyer, tantôt au contraire la généralisation. La protection par les réactions hyperergiques n'existe donc que dans des limites assez étroites. Ces notions, sur lesquelles insiste l'école de Claude Bernard, rendent à la défense cellulaire l'importance que la découverte des anticorps lui avait fait perdre. Le système sympathique assure les relations entre les organes et donne en même temps aux tissus conjonctivo-vasculaires des propriétés réactionnelles vis-à-vis des infections ou des intoxications. Ceci implique pour Reilly et Friedmann le rôle essentiel du terrain, les déficiences hormonales étant susceptibles d'altérer le tonus sympathique et de compromettre ainsi la défense cellulaire. Le rôle du terrain endocrinien apparaît donc à ces auteurs comme essentiel.

b) *Système neuro-végétatif et eczéma.* — Milian fait de l'eczéma un phénomène purement sympathique. « Le prurit et la vaso-dilatation sont des phénomènes d'ordre sympathique, écrit-il. L'œdème et la vésiculation confirment encore l'origine sympathique de l'eczéma. L'étude anatomo-clinique nous amène à penser que l'eczéma est le résultat d'une altération du sympathique vaso-moteur central, artériel ou périphérique, celui-ci pouvant s'altérer à la longue (ce qu'on appelle se sensibiliser). Il suffit d'une émotion pour faire rougir, rien d'étonnant à ce que la poudre de ciment normalement très irritante amène les troubles sympathiques qui aboutissent à l'eczéma et laisse à ses fibres une altération définitive mise en branle à tout nouveau contact ». Milian considère l'eczéma fixe comme témoignant d'une altération du tonus nerveux sympathique de la région par répétition de contacts, comme le résultat d'une véritable intoxication locale déterminée par l'application permanente ou renouvelée du produit toxique. Dans l'eczéma de la tête et des membres supérieurs ce serait une paralysie vaso-motrice d'origine bulbo-médullaire qui serait en cause, car le facteur nerveux serait alors forcément central.

Bolten (1925) incrimine également à l'origine de l'eczéma une insuffisance congénitale du sympathique et des glandes endocrines du type accélérateur. Pour Jausion, les eczéma-teux doivent être considérés comme des vagotoniques. Pour Etienne Lortat-Jacob enfin la rupture de l'équilibre vago-sympathique est à la base de l'eczéma par l'abaissement du seuil de tolérance cutanée qu'elle détermine. A la suite de Milian, ce dernier auteur pense que dans certains cas il s'agit là d'une véritable maladie autonome du système neuro-végétatif ou de son atteinte par un agent microbien ou par une lésion traumatique. Mais beaucoup plus souvent selon lui, et ceci s'accorde beaucoup plus avec notre manière de voir, le déséquilibre neuro-végétatif serait secondaire à une atteinte endocrinienne.

La plupart des auteurs rejettent cependant le rôle eczéma-togène de l'atteinte fonctionnelle ou organique du sympa-thique. Sézary et Horovitz font remarquer en particulier que l'eczéma ne s'observe pas au cours des affections sympathi-ques les plus avérées, et que si un rôle doit être attribué au système neuro-végétatif, ce serait plutôt un rôle localisateur qu'un rôle déterminant.

6) *Eczéma et glandes endocrines.*

a) *Glandes endocrines et choc colloïdo-clasique.* — Nous avons vu déjà combien divers auteurs, qui faisaient jouer au système neuro-végétatif un rôle considérable dans le déter-minisme tant des réactions allergiques que de l'eczéma, at-tribuaient un rôle extrêmement important aux glandes endo-crines qui seraient fréquemment à la base de ce déséquilibre du système nerveux. « Les modifications des endocrines peu-vent agir non sur l'équilibre colloïdo-plasmaticque, mais sur le fonctionnement de l'appareil organo-végétatif », écrivent Pasteur Vallery-Radot et Mlle Heimann. Le terrain endocri-nien apparaît en fait à tous les auteurs comme d'une impor-tance capitale. Mais son abord est particulièrement redou-table du fait de la pauvreté des moyens d'exploration que nous avons à notre disposition.

Dès 1922, Widal, Abrami et de Gennes ont insisté sur les relations qui existent entre les glandes endocrines et la colloïdo-clasie. L'excès ou la déficience de leurs sécrétions dans le milieu sanguin réaliseraient des conditions d'instabilité colloïdo-plasmatique propices à l'éclosion du choc colloïdo-clasique, la thyroïde et l'ovaire se trouvant ainsi particulièrement en cause. Les recherches expérimentales de Lanzenberg et Kepinow sur les relations du corps thyroïde et de l'anaphylaxie plaident en faveur de cette conception. Mais, nous l'avons dit, pour Pasteur Vallery-Radot les modifications des glandes endocrines peuvent également agir sur le fonctionnement du système neuro-végétatif, sur l'importance duquel il insiste au cours des phénomènes de choc.

b) *Corps thyroïde et eczéma.* — Spillman reconnaît souvent un facteur endocrinien à la base de l'eczéma sans pouvoir préciser au juste son importance. Il en est de même pour la plupart des auteurs. L'eczéma a été fréquemment signalé chez les hyperthyroïdiens ; Stumpke trouve un métabolisme basal augmenté dans 27 % des cas d'eczéma et un métabolisme diminué au contraire chez seulement 7,7 %. Malheureusement le métabolisme basal est généralement une indication insuffisante dans les cas limites qui précisément sont ici en cause, et d'autre part l'action possible de l'opothérapie thyroïdienne dans certains cas signalés ne peut pas toujours être considérée comme spécifique. Etienne Lortat-Jacob rapporte cependant une observation de guérison très intéressante et particulièrement remarquable où, après une sédation des phénomènes vaso-moteurs et du prurit par un traitement du système vago-sympathique, la thérapeutique par l'extrait thyroïdien amena une guérison définitive de l'eczéma.

c) *La part respective des glandes endocrines et du système neuro-végétatif dans le déterminisme des lésions de l'eczéma.* — Le moment nous semble venu à ce propos d'envisager la part qui peut revenir respectivement au système neuro-végétatif et aux glandes endocrines au cours de cette dermatose et de dire pourquoi nous nous sommes appliqués spéciale-

ment à l'étude de ces dernières. Nous le répétons, ce qui caractérise initialement l'eczéma, c'est sa lésion cellulaire épidermique. Que le prurit, la vaso-dilatation, l'exosérose, existent et soient d'origine nerveuse comme le veut Milian, c'est possible et c'est même probable. Rien ne nous permet par contre de conclure qu'il en est de même pour la lésion cellulaire initiale dont on fait souvent un peu trop bon marché. D'autre part, si les troubles fonctionnels et vaso-moteurs sont souvent extrêmement intenses au cours de l'eczéma aigu, il n'en est plus du tout de même au cours de l'eczéma chronique qui constitue précisément, selon une expression de Sabouraud, le « noyau dur de l'eczéma ». Starling, en introduisant l'expression d'hormone dans le vocabulaire moderne en 1905, insistait avec Bayliss sur le fait que le système nerveux assure les régulations rapides, alors que ces substances chimiques élaborées en différents points de l'organisme, véhiculées par le milieu intérieur, les hormones, éveillent certaines activités lointaines, activités spécifiques, leur action étant lente et prolongée. Autrement dit, en transportant dans notre domaine, nous sommes tentés de dire : au système neuro-végétatif les éclats, à lui la part aiguë, inflammatoire, œdémateuse de l'eczéma, celle qui ne nous paraît pas l'essentiel ; aux glandes endocrines et à leurs sécrétions les processus subaigus ou chroniques, ces eczémas désespérants dans lesquels réside l'essence même de l'eczéma, où se condense tout son mystère. Nous allons voir dans les chapitres suivants comment, développant cette pensée, nous avons cherché à l'appliquer en recherchant les rapports qui liaient l'eczéma dans sa forme chronique aux troubles des glandes et plus précisément des hormones génitales. Ceci ne veut pas dire que dans l'eczéma chronique le système nerveux ne joue pas un rôle, mais ce rôle nous paraît secondaire et l'observation de Lortat-Jacob citée plus haut nous paraît entièrement confirmer cette manière de voir ; le système nerveux peut concourir à l'exagération de l'eczéma et son traitement peut amener la sédation des symptômes, mais seule la thérapeutique endocrinienne peut véritablement apporter la guérison.

Ce traitement du déséquilibre neuro-végétatif nous l'avons personnellement tenté dans une quinzaine de cas d'eczéma et si nous en avons obtenu assez souvent une amélioration du prurit et de l'inflammation, jamais nous n'avons à sa suite observé la disparition de l'éruption.

B. — LE TERRAIN LOCAL

Ainsi l'importance du terrain général est considérable. C'est là un fait unanimement reconnu et nous venons de voir de quelle façon nous pensions qu'il fallait l'envisager. Ce facteur suffit-il à expliquer l'eczéma ? De toute évidence non. Un même terrain général que celui qui existe dans l'eczéma peut être retrouvé dans l'asthme, dans l'urticaire, dans le prurigo. Une même cause déclenchante, un même réactogène, un terrain général analogue peuvent aboutir à des résultats différents. Il est donc nécessaire qu'intervienne, pour expliquer ces localisations différentes, et en particulier la localisation au niveau de la peau, un autre facteur et ce facteur ne peut être qu'un facteur local.

« Pourquoi, écrivent Pasteur Vallery-Radot et Mlle Heilmann, le choc humoral aboutit-il à des manifestations cutanées plutôt que respiratoires ou autres ? Il faut supposer une hypersensibilité élective de certains groupes cellulaires probablement par suite d'une affinité chimique particulière... Et souvent même ce sont les mêmes régions de la peau qui sont régulièrement intéressées, ces hypersensibilités électives ayant bien été mises en valeur par Doerr, Bruno Bloch, Lucie Adelsberger ». « Ce qui semble établi, écrit Gaté, c'est le rôle local d'une certaine fragilité épidermique temporaire, épisodique. Cette perturbation de la vie des cellules épidermiques dans laquelle interviennent certainement le système réticulo-endothélial et le système neuro-végétatif ou endocrino-végétatif, constitue le terrain local qui permettra la constitution de l'eczéma ».

La peau de l'eczémateux, pour Spillman, a une propriété constitutionnelle qui la force à réagir suivant une modalité

histologique spéciale. Les substances résultant du déséquilibre du terrain général ne pouvant être entièrement éliminées ou neutralisées parviendraient à la peau où elles seraient transportées par les leucocytes ; ceux-ci contribueraient mécaniquement à léser les cellules épidermiques, dont la lésion serait complétée par la présence anormale à leur niveau de substances nuisibles. Cette opinion du dermatologiste nancéen concorde ainsi avec celle de Sédillot qui considère l'eczéma comme une maladie déterminée par la diapédèse des leucocytes à travers le corps muqueux. L'anatomie pathologique montre malheureusement que dans la sérosité de la spongieuse, même à l'extrême début, l'exocytose est toujours des plus modérée, ce qui va à l'encontre de cette doctrine, et par ailleurs cette hypothèse ne cadre pas du tout avec la réalité histologique de l'eczéma dont le début est manifesté par l'apparition d'une lésion cellulaire épidermique et de la vésiculette primordiale.

La plupart des auteurs parlent d'état réactionnel des cellules épidermiques, d'intolérance épidermique, d'état allergique, mais ces explications nous paraissent insuffisantes et ne font en réalité que dissimuler notre ignorance derrière le paravent d'expressions plus ou moins heureuses.

Seul pratiquement depuis plus de vingt-cinq ans, le Professeur Gougerot a accordé toute son importance à ce terrain local et s'est vraiment attaché à en préciser la nature. « Les modes de réaction cutanée étant multiples, les causes de la réaction eczéma sont au nombre de deux principales : la localisation majeure dans l'épiderme de la réaction défensive ; surtout une prédisposition, une fragilité congénitale ou acquise consistant avant tout en une « porosité de l'épiderme » qui se laisse transpercer par les toxiques. Dans l'eczéma externe, l'irritant pénètre la peau, l'irrite. Dans l'eczéma interne, pour des raisons encore obscures certains individus ont plus facilement que d'autres tendance à faire des éliminations par la peau ; leur peau se fragilise, se laisse transpercer par les toxiques de dedans en dehors. Une peau fragile a un épiderme qui se laisse imprégner et pénétrer, un

épiderme qui se détruit facilement. Une peau saine, non fragile, ne se laisse pas transpercer par les toxiques venant du dedans ». Oppenheim de Vienne est, avec le Professeur Gougerot, un des rares auteurs à s'être préoccupé de ce facteur local. Pour lui : « Le véritable eczéma professionnel ne doit pas être considéré comme un processus d'altération allergique mais plus comme le résultat d'altérations physiques ou chimiques de la couche cornée et de la graisse épidermique. Parmi les causes d'eczéma professionnel il faut insister sur le rôle de l'eau qui, après macération de la couche cornée, amène par une action mécanique une fissuration des couches superficielles de l'épiderme ». Cette perméabilité de la peau, le Professeur Gougerot s'est attaché à l'étudier avec Peyre, Oberling, F.-B. Lévy, par la méthode de l'absorption épidermique et surtout par celle de l'élimination épidermique de l'éosinate de césium injecté dans les veines.

Le terrain local apparaît bien, au même titre et davantage que le terrain général, comme un facteur essentiel chez les eczémateux. C'est à préciser le plus possible ces deux éléments tant dans leur nature que dans leur importance respective que doivent donc tendre toutes les recherches entreprises sur l'eczéma.

V. — LA QUESTION DE LA LOCALISATION DE L'ECZEMA

Un dernier élément reste encore à discuter. Quelle est la raison qui détermine la localisation de l'eczéma en un point plutôt qu'en un autre ? Cette question des localisations que certains auteurs ramènent à une question de sensibilisations régionales, a été résolue elle aussi de différentes manières.

a) *Les hypersensibilités électives.*

Doerr, Bruno Bloch, Mlle Adelsberger ont mis en avant, nous l'avons vu, la notion d'hypersensibilités électives contrastant avec l'intégrité de certains secteurs. C'est à cette formule que pourrait répondre l'eczéma présenté par une malade

du Professeur Gougerot sensibilisée au chrome. Chez celle-ci les tests à l'acide chromique ne déterminaient pas de réaction locale mais reproduisaient un eczéma à distance présentant exactement les mêmes localisations que l'eczéma présenté spontanément par la malade.

b) *L'hyperpexie cutanée.*

Mais le Professeur Gougerot admet avec Dujardin et Decamps qu'il s'agit dans certains cas d'hyperpexie cutanée :

— un tissu siège d'inflammation actuelle ou ancienne se montre parfois apte à fixer de façon exagérée et prolongée les protéines ;

— le traumatisme lumineux (solaire) peut concourir à la localisation plus fréquente de l'eczéma à la face et aux mains ;

— les plis cutanés sont peut-être le siège fréquent de l'eczéma du fait de l'irritation mécanique ou d'une épidermomycose antérieure ;

— l'eczéma des jambes survient sur des membres présentant des troubles circulatoires (varices, capillarites) ;

— enfin on observe assez souvent l'eczéma à la suite d'une érythrodermie, arsenicale par exemple, comme si celle-ci ayant lésé l'épiderme de façon définitive, l'eczéma se produisait dans la suite plus facilement.

c) *Les lésions sympathiques localisatrices.*

Milian, nous l'avons vu, considère que l'eczéma relève d'une lésion du sympathique. Les localisations de l'eczéma, selon lui, seraient parallèles aux atteintes du sympathique, atteintes de siège variables, localisées, périphériques ou centrales. Si la plupart des auteurs rejettent le rôle eczémato-gène de l'atteinte fonctionnelle ou organique du sympathique, beaucoup d'entre eux pensent au contraire que l'atteinte du système neuro-végétatif intervient dans la localisation de l'eczéma. C'est ainsi que Gaté cite le cas d'un blessé de guerre à l'avant-bras droit avec troubles sympathiques vaso-

moteurs au niveau de celui-ci et chez lequel l'eczéma s'est toujours strictement localisé à cet endroit.

Ces faits bien connus sont confirmés par les notions tirées par André-Thomas de l'étude du réflexe pilo-moteur. Dans une partie quelconque du corps on voit assez souvent des zones réagir avant les autres, ce qui met en évidence le degré inégal d'excitabilité des différentes régions. Cette notion s'ajoute au fait que les différentes réponses cutanées d'origine végétative (pilo-motrice, vaso-motrice, sudorale) ne sont pas obtenues par les mêmes sensations, et que chaque appareil vibre plus volontiers à l'unisson de telle ou telle nuance même affective, au fait qu'il existe des seuils d'excitation variant avec les individus, des réponses asymétriques, etc...

Pour terminer nous indiquerons encore cette notion sur laquelle insiste le Professeur Gougerot, de la possibilité de désensibilisations régionales. Ainsi se trouve démontré ce fait important que des régions peuvent être temporairement sensibles ou non sensibles, mais qu'elles ne présentent pas forcément en permanence soit un état réfractaire, soit un état d'hypersensibilité.

CHAPITRE IV

LES RAPPORTS DE L'ECZEMA ET DES GLANDES GENITALES

L'existence de rapports entre l'eczéma et les glandes génitales est, nous l'avons dit, une notion très ancienne puisque dans son traité, Rayer, le premier semble en avoir parlé. On en trouve de nouveau la notion dans Hebra. En 1878, Vrain consacre sa thèse aux rapports entre la menstruation et la grossesse avec quelques manifestations cutanées diathésiques.

Mais pour trouver un travail d'ensemble, il est nécessaire d'attendre 1912 où Matznauer et Polland ont consacré une longue étude à l'eczéma dysménorrhéique. Ils lui ont attribué des caractères particuliers. Cet eczéma pour eux serait un eczéma symétrique et cette symétrie constituerait un des signes les plus frappants de cette variété d'éruption. L'installation en serait précédée par du prurit qui dans la suite ou bien serait constant, s'exagérant seulement avant les règles, ou n'existerait qu'avant ou au début des règles. Cette éruption siègerait aux coudes, aux creux poplités, aux aisselles, sur les faces latérales du cou, pour parfois plus tard envahir l'abdomen, le thorax, les membres inférieurs, et cette éruption s'exagérerait pendant la période prémenstruelle. Mais c'est l'élément évolutif qui en constituerait l'élément essentiel pour Matznauer et Polland : sa résistance à tous les traitements externes, ses récidives obstinées, le fait qu'une guérison durable ne puisse être obtenue que par un traitement causal.

LES FAITS CLINIQUES

Depuis cette époque, la plupart des auteurs ont noté ces coïncidences évolutives. Basch, qui fait jouer aux glandes endocrines et spécialement à l'ovaire dans l'eczéma le rôle de cause prédisposante immédiate, au moins dans certains cas, a pu écrire : « L'importance des étapes de la vie génitale de la femme en fonction de l'eczéma est un fait bien connu que les malades observent eux-mêmes : la grossesse, l'allaitement ont très souvent une action suspensive des plus nettes ; la ménopause, au contraire, donne bien souvent le signal de la première poussée eczémateuse ». Pour Flandin : « Il existe une catégorie d'eczémas paraissant indépendante de toute cause externe ou interne, tenant à des modifications du sujet lui-même : les eczémas de la grossesse, des nourrices ». Sézary reconnaît les relations entre l'eczéma et les glandes génitales mais ne leur accorde qu'une attention très relative : « Certains états physiologiques, écrit-il, peuvent provoquer une poussée d'eczéma (grossesse, lactation, menstruation). Il n'est pas sans intérêt de soigner des troubles endocriniens s'ils sont avérés. Par les troubles du métabolisme basal qu'ils provoquent, ils peuvent favoriser la sensibilisation. Par leur retentissement sur la nervosité du malade, ils agissent dans le même sens. Il convient de ne pas exagérer cependant l'importance de ces troubles. Si l'on met à part le foie et le pancréas qui agissent aussi au titre de glandes exocrines, ils n'interviennent que rarement et ne doivent pas constituer la principale préoccupation du thérapeute ».

Vignes a étudié spécialement avec Hanoun et Vial, dans le troisième tome consacré aux maladies de la peau de son *Traité des maladies des femmes enceintes*, l'eczéma au cours de la grossesse et des suites de couches. Et cet auteur note que l'eczéma peut apparaître pour la première fois à l'occasion d'une grossesse (Vrain, Freund, Hebra), que l'eczéma peut exister seulement pendant les grossesses ou tout au moins apparaître lors de chaque grossesse (un cas de Hebra où l'eczéma est apparu à chacune des sept grossesses de la

malade — un cas de Vinay et un de Proféta où l'apparition de l'eczéma constituait un véritable symptôme de grossesse). Par ailleurs certains eczémas discrets peuvent s'étendre à l'occasion de la grossesse, la guérison était obtenue par l'accouchement (Stein, Charpentier). Ce serait beaucoup plus rarement pour Vignes que la grossesse pourrait faire disparaître l'eczéma. Enfin cette dermatose pourrait apparaître après l'accouchement, ce qui l'amène à discuter l'influence de l'allaitement.

Le moins qu'on puisse dire c'est que la plupart de ces observations sont très anciennes, qu'elles notent les coïncidences évolutives mais ne concluent pas et sont d'ailleurs incapables de conclure, les moyens d'investigation et de traitement du moment n'ayant pu permettre de s'engager plus loin. C'est d'ailleurs le cas de la plupart des observations suivies par les dermatologistes, et il existe peu de faits précis qui leur aient paru mériter d'être rapportés.

Dans une thèse récente consacrée à une étude sur les rapports de la peau avec les sécrétions internes et qui n'apporte d'ailleurs guère d'éléments à la question, Prudent Lainé s'exprime de la façon suivante : « Se basant sur les coïncidences cliniques on a invoqué en premier lieu l'effet des glandes génitales. On sait en effet que l'eczéma est fréquent comme manifestation cataméniale, et qu'il se voit au cours de la grossesse comme il peut débiter au moment de la puberté. Les essais d'opothérapie ovarienne tentés auraient donné quelques bons résultats : dans l'ensemble il n'y a guère d'explication endocrinienne satisfaisante de l'eczéma. Il est possible que dans certains cas un état glandulaire réalise des conditions humorales favorables à l'éclosion de la dermatose, mais nous ne pensons pas qu'il s'agit d'une véritable relation pathogénique ».

Ainsi, de cet ensemble il ressort de toute évidence que les rapports cliniques et évolutifs existant entre l'eczéma et les glandes génitales n'ont pas manqué de frapper les observateurs. Mais aucune étude sérieuse n'en a véritablement été entreprise, aucun élément précis dans ces relations n'a non

plus été généralement établi. « Si nous notons ces coïncidences, écrit Basch, nous ignorons le mécanisme de cette action, ce qui réduit notre action thérapeutique à un empirisme souvent déçu. Aussi doit-on souhaiter que l'interférométrie, sortie de la période des tâtonnements et des contradictions, puisse nous donner le fil conducteur et nous renseigner sur le sens des disfonctionnements glandulaires ».

LES FAITS BIOLOGIQUES

Spillman, accordant également à notre avis une confiance excessive à l'interférométrie (confiance que ne permet pas d'accepter la lecture des nombreux travaux qui lui ont été consacrés), mais utilisant par ailleurs d'autres tests infiniment plus sûrs, a étudié dans une série de travaux et spécialement dans un très beau rapport au Congrès de Budapest, les relations des dermatoses et spécialement de l'eczéma avec les glandes endocrines. Il classe les dermatoses en trois groupes : affections cutanées de nature endocrinienne démontrée, affections cutanées où les troubles endocriniens paraissent jouer un rôle important, affections cutanées enfin où on trouve un facteur endocrinien comme facteur étiologique sans qu'on puisse exactement en préciser l'importance. C'est dans ce dernier groupe qu'il range l'eczéma. A son propos il écrit : « J'ai envisagé le rôle du facteur endocrinien ou mieux neuro-endocrinien : les hormones substances chimiques puissantes agissent aussi sur le système neuro-végétatif qui peut à son tour réagir sur elles. Ces troubles sont fréquents. La plupart des documents sur les relations de l'eczéma et des glandes endocrines reposent sur des bases assez fragiles. La thyroïde peut agir par les troubles de la nutrition dus à l'activation des échanges qu'elle entraîne. Nous pensons que l'hypophyse influence la réaction de la peau sans renseignements précis. Nous savons par contre que l'eczéma est en rapport chez la femme avec les différentes périodes génitales et ne se traite pas de même à la puberté, pendant la gestation, l'allaitement ou la ménopause. Le thy-

mus pourrait être aussi parfois en cause ». Cet auteur n'apporte cependant non plus guère de bases solides dans l'étude de cette question. « Je ne crois pas, écrit-il, que l'eczéma est une dermatose de nature endocrinienne, mais que l'eczémateux est très souvent sinon toujours un endocrinien réagissant avec son terrain, son tempérament, son milieu humoral et son hérédité. Le bouleversement des sécrétions endocriniennes entraîne un état de déséquilibre qui les empêche d'exercer leur action normale sur les échanges chimiques et le fonctionnement du système neuro-végétatif. Le problème est un problème biochimique, l'état de déséquilibre étant créateur de réactions chimiques tissulaires. Le trouble endocrinien est un facteur étiologique parmi beaucoup d'autres. C'est un maillon de la chaîne complexe allant de la cause première à la lésion cutanée. De nombreuses causes peuvent amener un déséquilibre neuro-endocrinien qui suscite à son tour d'autres déséquilibres. L'organisme des eczémateux fabrique une substance susceptible de provoquer au niveau de la peau la réaction cutanée dans certaines conditions bien définies et réalisées par l'action des facteurs de déséquilibre. Très souvent inoffensive, parce que non en excès, neutralisée, éliminée par les voies naturelles, si l'équilibre est rompu elle peut devenir offensive... Une même dermatose peut être en rapport avec des troubles endocriniens différents de même qu'un trouble endocrinien identique peut influencer des dermatoses différentes ».

Cette interprétation du mécanisme qui relie les troubles ovariens et l'eczéma est loin d'être bien déterminée dans l'esprit des dermatologistes. Nous avons vu que pour Basch les glandes endocrines constituent des causes prédisposantes de l'eczéma. Touraine considère l'utérus gravide, la menstruation, une mamelle en lactation comme autant de foyers susceptibles d'engendrer une intoxication d'origine interne. D'autres auteurs, comme Jahiel, ont émis l'hypothèse d'une sensibilisation et ont préconisé une désensibilisation par le sang des règles.

A vrai dire, en dehors de celle de Spillman qui ne nous semble cependant pas résulter d'une étude suffisamment systématique pour aboutir à des conclusions très précises, toutes ces opinions ne sont en réalité que des impressions.

Il en est tout différemment des études du dermatologiste polonais Roman Leczinski, résumées dans un remarquable rapport au Congrès de Budapest en 1935, consacré aux relations des dermatoses avec les fonctions ovariennes. Si ce travail est loin de constituer pour nous une mise au point définitive de la question, au moins, par les nombreux faits qu'il expose, y apporte-t-il une contribution considérable. Cet exposé comporte plusieurs grands chapitres que nous allons résumer aussi brièvement que possible, en les commentant.

1) LES RÉACTIONS CUTANÉES AUX DIFFÉRENTES ÉPOQUES DE LA VIE GÉNITALE

Tout d'abord Leczinski envisage ces réactions aux diverses époques de la vie génitale de la femme. La peau comme les organes génitaux subit des modifications physiologiques.

Rôle de l'ovaire et de l'utérus. — Il y a loin de la peau de l'enfant à celle du vieillard. A la puberté s'effectuent des modifications biochimiques de la peau et le moment serait peut-être alors particulièrement propice aux réactions cutanées. Plus tard le fonctionnement correct de l'ovaire comme de l'utérus dépendrait respectivement de l'état de chacun d'eux. Les règles sont le résultat de deux processus parallèles dans l'ovaire et la muqueuse utérine. Mais le cycle ovarien ne peut se dérouler normalement que dans un tractus génital intact et Leczinski attache une importance toute particulière au facteur métrite chronique, car il considère l'endomètre comme une glande à sécrétion interne, ce qui, nous le verrons, est pour le moins discutable.

Action purifiante des règles. — L'auteur polonais pose à nouveau par ailleurs le problème de l'action purifiante et désintoxicante des règles. C'est poser la question de l'existence des ménotoxines (Schick), extrêmement discutée.

Existe-t-il, en dehors des facteurs nerveux et des répercussions hormonales, des substances toxiques spéciales dans le sang au moment des règles ? Ou bien y a-t-il résorption accrue des molécules protéiques du sang et des produits de désintégration ? Le fait est qu'il n'existe pas de troubles chez les femmes normales alors qu'on trouve des manifestations toxiques chez les autres. Mais des arguments comme l'apparition de troubles chez les enfants pendant les règles de leur nourrice, comme celui de l'existence de crises d'urticaire déclenchées par l'injection du sang de malades atteintes d'urticaire menstruelle dans l'intervalle des crises chez ces mêmes malades, invoqués par Leczinski, sont à notre avis insuffisamment convaincants et l'on voit d'autre part l'eczéma apparaître chez des femmes dont les règles sont très souvent d'une abondance extrême et excessive.

Mécanisme des eczémas d'origine génitale.

a) *Eczémas menstruels et dysménorrhéiques.* — Les eczémas menstruels pour Leczinski ne se voient que chez des femmes anormalement réglées, ou bien normalement réglées mais dont une atteinte hépatique, rénale, réticulo-endothéliale, un système neuro-végétatif moins résistant, font qu'elles ne sont pas parfaitement saines. Le nom d'eczéma menstruel dans ces derniers cas se rapporterait ainsi plus au temps qu'à la cause. Et d'autre part ces eczémas du cycle menstruel pourraient être soit des eczémas d'origine ovarienne, soit des eczémas d'origine utérine, toxiques ou allergiques, selon leur date de survenue au cours du cycle menstruel.

Ainsi l'eczéma menstruel serait soit un eczéma auto-toxique, soit un eczéma réflexe, et pour Leczinski l'eczéma dysménorrhéique serait également un eczéma toxique, le système réticulo-endothélial insuffisant par lui-même ou bien surchargé, bloqué, n'assurant plus la désintoxication et se trouvant particulièrement en cause dans ces cas.

b) *Eczémas de la gestation.* — Pour les eczémas survenant pendant la gestation, ils relèveraient soit de la production d'une quantité plus ou moins grande de substances toxiques,

soit d'un fonctionnement plus ou moins parfait des organes excréteurs, des organes de défense et spécialement encore du système réticulo-endothélial.

c) *Eczémas de la ménopause*. — C'est à ce même processus toxique que Leczinski attribue les dermatoses de la ménopause du fait de l'absence des règles purifiantes, décongestionnantes ou bien du fait de l'utérus (son argument essentiel consistant dans l'existence chez des hystérectomisées avec conservation de l'utérus). Il reconnaît toutefois l'importance du retentissement général de la suppression de la fonction ovarienne sur tout le système endocrinien et le système neuro-végétatif, accordant à celui-ci une participation toute spéciale. Il n'envisage d'ailleurs que très peu l'eczéma comme une dermatose de la ménopause, considérant plutôt celle-ci comme un facteur aggravant d'une dermatose préexistante.

Le double rôle d'excrétion et de défense de la peau explique pour Leczinski que le tégument présente très tôt des signes d'intoxication.

2) VOIES D'INFLUENCE DES ORGANES GÉNITAUX SUR LA PEAU

C'est à notre avis dans ce chapitre que réside la partie essentielle du rapport de Leczinski.

1° *La voie sanguine* lui paraît la voie la plus importante. Le sang transporte certaines substances d'origine génitale vers la peau. Si la peau et les organes génitaux sont sains, le déséquilibre est la conséquence des troubles des autres organes : des substances normalement éliminées s'accumulent (il y a par exemple un lien de compensation entre la peau et le foie). — L'équilibre peut être troublé du fait qu'une peau saine en apparence peut avoir ses facultés vitales altérées. « Ce que, dit Leczinski, on a appelé sensibilisation, n'est que moindre résistance, cette infériorité de la défense contre une quantité de substances toxiques génitales contre laquelle une peau saine ne réagirait pas ». En cas de troubles génitaux, la surproduction toxique serait susceptible

pareillement d'entraîner une même dermatose au niveau d'une peau parfaitement saine.

2° *Le rôle du système réticulo-endothélial* serait également essentiel dans les relations génito-dermiques. La menstruation aurait pour Leczinski la même influence sur le système réticulo-endothélial que la gestation, ce qui plaiderait en faveur d'une influence hormonale sur le système en question. Au cours de la grossesse en effet existerait une hyperfonction du système qui serait au contraire plus ou moins bloqué dans les cas d'intoxication gravidique. Il existerait un parallélisme entre l'affaiblissement et la cessation des fonctions ovariennes et l'activité du système réticulo-endothélial (Vignes et Lemant, Kauffmann, Ubermuth). Leczinski, interrogeant le système réticulo-endothélial par sa méthode personnelle d'exploration par des papules d'une solution de bleu de trypan et observation des anneaux colorés après 24 heures, obtient : 87 % d'accélération de transport du colorant sous l'influence de la menstruation, ce qui porte à conclure à l'hyperfonction du système réticulo-endothélial sous les influences humorales ; dans 10 % des cas ce serait au contraire une hypofonction qu'on constaterait, l'épuration de la peau serait plus lente, ce qui serait une cause de prédisposition aux dermatoses toxiques. Il y aurait au contraire prédisposition aux dermatoses allergiques dans les cas où l'hyperfonction du système réticulo-endothélial serait extrême, les réactions se trouvant alors disproportionnées. Un blocage plus ou moins marqué du système réticulo-endothélial, un affaiblissement de sa fonction seraient observés au cours de toutes les affections des organes génitaux. Le système réticulo-endothélial pourrait intervenir en favorisant la rétention des graisses, de l'eau. Jean Meyer a montré en effet qu'au cours de l'eczéma existait une instabilité du poids, de la diurèse et de la perspiration, traduisant un trouble marqué du métabolisme hydrique.

3° L'auteur fait encore jouer un rôle aux synergies neuro-endocriniennes et aux corrélations inter-glandulaires (hypophysaire, thyroïdienne, surrénalienne, etc...).

On voit par ce trop bref exposé quelle somme de connaissances représente le rapport de Leczinski. L'effort de classement qui est tenté est considérable et les résultats d'exploration du système réticulo-endothélial qui y sont exposés sont du plus haut intérêt. Nous n'y avons pas trouvé cependant l'étude précise que nous attendions des rapports de l'eczéma avec les troubles génitaux, ne serait-ce que du fait que ce rapport est envisagé sous l'angle beaucoup plus général et par suite forcément beaucoup moins précis des relations entre les dermatoses (de nature extrêmement variée) avec les glandes génitales.

LES FAITS THERAPEUTIQUES

Depuis longtemps l'opothérapie ovarienne a été essayée dans l'eczéma et il n'est pas de dermatologiste qui n'en ait un jour obtenu quelque succès. Mais ces rares succès ne pouvaient guère entrer en ligne de compte en comparaison des échecs innombrables fournis par cette même thérapeutique.

L'apparition dans le commerce de produits hormonaux d'activité certaine devait encourager à de nouvelles tentatives. Mais un fait domine la plupart de ces entreprises, c'est leur manque de bases de départ précises, leur empirisme extrême. Il est difficile en effet de se retrouver dans le dédale que constitue à l'heure actuelle la physiologie ou la physiopathologie de l'équilibre génito-sexuel : la complexité des phénomènes, les retentissements réciproques, les contradictions expérimentales, les horizons encore inexplorés sont bien faits pour rebuter. Notre ascension dans ce domaine a été lente et pénible et nous sentons chaque jour combien incomplète encore est notre connaissance dans le domaine même du connu. Notre expérience a été lourde d'épreuves souvent rebutantes, mais nous ne saurions assez dire combien ces épreuves nous ont été utiles.

Ceci dit, nous rapporterons ici seulement quelques essais de thérapeutique hormonale au cours de l'eczéma relevés dans la littérature, tous essais éminemment fragmentaires encore une fois.

— En 1933 Timpanaro a rapporté quelques cas de guérison de dermatoses eczémateuses cataméniales par la folliculine.

— En 1934, Loeser a publié un cas d'eczéma parakératosique survenant toutes les 5 à 6 semaines chez une fillette de dix ans, guéri également par les injections de folliculine en même temps que s'installaient les règles.

— La même année J. Jost préconisait les injections de benzoate de dihydrofolliculine comme le meilleur traitement des eczémas de la ménopause et Kauffmann recommandait également l'emploi de la folliculine au cours des dermatoses survenant après l'extinction du fonctionnement ovarien ou bien au cours des insuffisances hormonales.

— En 1937 enfin Uhrbach a rapporté une observation extrêmement intéressante, celle d'un eczéma particulièrement prurigineux chez une femme de 38 ans, eczéma apparaissant le dix-septième ou dix-huitième jour du cycle menstruel et disparaissant complètement avec les règles ; les menstruations étaient plus fréquentes (toutes les trois semaines) depuis l'installation de l'eczéma. Après échec des traitements locaux et de la radiothérapie, la thérapeutique par la folliculine amena la guérison de cet eczéma en même temps que le rythme menstruel normal était rétabli. A propos de cette observation Uhrbach se demandait s'il fallait considérer ce cas comme le résultat d'une ménotoxie ou d'une allergie hormonale endogène.

Deuxième Partie

INTRODUCTION

Notre travail a comporté plusieurs stades :

1. — Un stade clinique et un stade biologique recherchant systématiquement l'existence et l'importance des troubles de la sphère génitale chez les eczémateuses.

2. — Un stade thérapeutique qui constitue en quelque sorte également dans bien des cas un stade expérimental. Nos échecs en effet nous ont souvent été beaucoup plus utiles que nos succès pour le progrès de nos connaissances dans ce domaine ; ils ont contribué pour une très grande part à en constituer la base et ils ont représenté incontestablement l'échelon pénible à franchir, mais nécessaire, nous permettant d'accéder vers des résultats meilleurs tant au point de vue du diagnostic que du traitement.

3. — Partant des éléments acquis de la sorte, nous avons essayé enfin de bâtir une conception de l'eczéma qui s'efforce de répondre aux conditions essentielles que nous avons précisées dans un chapitre précédent.

Nous rapportons ici les observations de nos vingt-cinq premières malades. Notre expérience de la question est infiniment plus vaste et nos résultats sont actuellement meilleurs ou tout au moins plus facilement obtenus, avec moins de heurts, que dans nombre des observations ici relatées. Mais encore une fois ce sont précisément ces heurts qui sont ins-

tructifs et sur lesquels il nous paraît essentiel d'insister. La question est incontestablement complexe et ne doit pas être simplifiée.

Nos malades ont été choisies au hasard. Les unes ont été recrutées à la consultation de notre maître le Professeur Gougerot à l'Hôpital Saint-Louis, les autres nous ont été confiées par notre maître le Docteur Debray, par notre ami le Docteur E. Lortat-Jacob ou bien elles nous ont été adressées personnellement par différentes relations et c'est ainsi qu'on trouvera parmi ces observations quelques cas d'eczéma chez des infirmières de l'Assistance Publique.

Deux éléments seulement ont présidé au choix de nos malades :

— nous avons voulu que leur eczéma fut de date suffisamment ancienne (généralement des années), qu'il fut suffisamment résistant pour qu'on ne puisse parler de guérison spontanée ;

— il fallait que ces malades fussent suffisamment compréhensives pour se livrer à une expérience susceptible de se prolonger. La plupart avaient utilisé sans résultats les ressources de la thérapeutique habituelle de l'eczéma. Toutes souffraient de leur affection, tant du point de vue esthétique que du fait de la gêne que constituaient pour elles le prurit et l'éruption. Celle-ci les gênait presque toutes dans leur travail, dans l'accomplissement quotidien de leurs travaux ménagers, dans leur alimentation même, car la plupart d'entre elles s'astreignaient à un régime souvent sévère. C'est dire que leur exposant en toute franchise notre tentative, leur demandant toute leur attention pour nous apporter des renseignements susceptibles de nous guider, les priant en quelque sorte de nous donner leur collaboration, les prévenant de la possibilité d'échecs et même d'erreurs susceptibles au moins passagèrement d'aggraver leur état, mais aussi capables de nous instruire et de nous permettre alors de leur apporter le soulagement qu'elles cherchaient, nous avons pratiquement toujours obtenu leur confiance. Nous n'avons pas eu de la sorte de malades qui nous quittent sans lende-

main et nous avons pu ainsi les suivre pendant des mois et bientôt pendant des années pour certaines d'entre elles.

Nos observations comportent toutes les variétés d'eczéma, depuis l'eczéma très localisé, nummulaire, jusqu'à l'eczéma généralisé. Dans aucune d'entre elles nous n'avons pu mettre en évidence de sensibilisation manifeste. Cette sensibilisation nous est apparue d'ailleurs comme relativement rare, puisque dans le même temps où nous recueillions vingt-cinq observations sans cause apparente nous observions seulement un cas d'eczéma par sensibilisation à la vanilline synthétique, cas publié par le Professeur Gougerot avec E. Lortat-Jacob.

Nos 25 observations comportent :

— 16 cas d'eczéma chez des femmes actuellement réglées et d'âge variant entre 14 et 38 ans ;

— 7 cas d'eczéma chez des femmes ménopausées, d'âge allant de 50 à 62 ans ;

— 2 cas d'eczéma enfin chez des femmes ayant subi une hystérectomie totale.

CHAPITRE PREMIER

METHODE D'EXAMEN CLINIQUE. NOTIONS PHYSIOLOGIQUES

L'examen clinique de nos malades s'est efforcé d'être le plus complet possible : interrogatoire long et précis, examen morphologique et viscéral pratiqué sans idées préconçues, cherchant à accumuler les faits pour pouvoir ensuite les interpréter.

L'interrogatoire était minutieux, car il était appelé :

— à préciser les troubles possibles de la fonction génitale des malades examinées aux différentes périodes de leur existence, ceci avec le maximum de détails susceptibles de permettre d'en préciser la nature ;

— en second lieu à préciser également la date et les circonstances d'apparition de leur eczéma, spécialement dans le cadre de la vie génitale, ainsi que les rapports d'évolution pouvant exister entre l'eczéma et celle-ci.

Nous allons envisager successivement ces deux facteurs à propos des différentes périodes de l'activité génitale de la femme : puberté, cycle menstruel, ménopause, grossesse, allaitement. A propos de chacune, dans une première partie clinique et physiologique, nous préciserons aussi brièvement que possible l'aspect normal. Ceci dit, nous envisagerons dans une deuxième partie quels troubles de la fonction génitale on rencontre généralement dans ces cas. Enfin nous relaterons quelles relations d'évolution entre l'eczéma et ces troubles doivent être recherchées pour établir un bilan complet.

A. — LES PERIODES DE L'ACTIVITE GENITALE ET LES TROUBLES QU'ON PEUT Y OBSERVER

I. — La puberté

Le mot puberté répond à quelque chose d'assez vague. Simonnet a pu écrire que la puberté n'était pas un seuil mais une période transitoire assez longue aboutissant à un état physiologique et fonctionnel nouveau. Cet état répond à l'aptitude à l'acte sexuel, à la fécondation, et ses caractéristiques matérielles grossières sont la première ponte ovulaire et l'installation des premières règles. C'est la date d'apparition de celles-ci que nous avons prise en considération. Mais leur apparition constitue l'aboutissant d'une étape qui dure en moyenne trois ans et qui s'échelonne, au moins en France, de douze à quinze ans pour Cruchet, de onze à quatorze ans pour Marfan, étape comportant deux phases : une phase somatique, dite pré-pubertaire, caractérisée par l'accroissement rapide de la taille, qui dure environ un an, et une phase sexuelle, pubertaire proprement dite, qui dure en moyenne deux ans et dont l'aboutissant est l'installation des premières règles.

La maturation des glandes génitales qui caractérise la période pubertaire se manifeste d'abord par l'apparition des caractères sexuels secondaires, par le développement des organes génitaux internes et externes, le tout sous l'influence de la folliculine. On attribue à cette hormone une sorte de fonction de base, non soumise à des variations cycliques, une fonction végétative (Schockaert) d'où dépendraient à la fois le développement utérin, le développement mammaire, les modifications morphologiques et psychiques qui se produisent à cette époque. Cette fonction végétative de l'ovaire conserverait pendant toute l'existence de l'individu la pérennité des caractères sexuels secondaires, lesquels seraient ainsi dans une certaine mesure indépendants de la fonction génitale proprement dite. La poussée ovarienne de la puberté est déclenchée par l'hypophyse et son hormone gona-

dotrope qui stimule la croissance des follicules. La quantité de folliculine circulante est encore faible, mais des ébauches de cycle peuvent alors apparaître. Peu avant les premières règles, sous l'influence d'une quantité accrue d'hormone gonadotrope, un des follicules dépasse un diamètre de 5 mm. ; il y a alors maturation folliculaire et ovulation, celle-ci pouvant exister parfois un certain temps avant que les règles ne s'installent. Au moment où va s'établir la puberté, la croissance en longueur se ralentit brusquement pour s'arrêter presque complètement lorsque la puberté s'achève ; l'enfant gagne alors en largeur. Ce ralentissement contemporain de l'entrée en action des gonades témoigne de l'antagonisme existant entre l'action somatotrope et l'action gonadotrope de l'hypophyse (Putnam et Benedict, Cushing et Teel, Maranon). En même temps se produit l'involution du thymus et l'inhibition de l'épiphyse. Peut-être encore sous le contrôle de l'hypophyse le développement du corps thyroïde, dont le rôle dans la puberté est incontestable, subit une poussée ainsi que celui des surrénales et des parathyroïdes.

Quel est le moteur initial de cet ensemble de phénomènes ? Le centre sexuel de Hohlweg et Jungmann (situé pour Schoeller dans l'hypothalamus) qui inhiberait jusque-là la sécrétion génitale de l'hypophyse et serait particulièrement excitable par de petites doses répétées de folliculine, est invoqué par certains. Pour d'autres auteurs ce serait une transformation de l'action thyroéstimulante de l'hypophyse en action gonado-stimulante qui serait en cause à ce moment. Ou bien le développement progressif des follicules avec augmentation de la folliculine circulante serait capable à lui seul de déclencher les modifications fonctionnelles hypophysaires. Pour d'autres auteurs enfin, l'hyperplasie cortico-surrénale consécutive à l'atrophie du thymus agirait par afflux d'hormones sur l'hypophyse en stimulant la production d'une pré-hormone qui se transformerait ensuite en hormone gonadotrope. On voit par ces divergences combien peu évidente apparaît la modification initiale qui explique l'apparition de

ce début de la vie génitale de la femme que constitue la puberté.

La complexité des modifications physiologiques de la puberté, volontairement réduite par nous d'ailleurs, explique combien un équilibre aussi complexe à établir peut être facilement atteint. L'origine de ces troubles de la puberté peut provenir soit de l'hypophyse elle-même, soit d'une insuffisance fonctionnelle primitive des follicules qui restent excitables par la sécrétion de l'hypophyse : il y a alors aménorrhée primitive, au reste assez exceptionnelle. Mais en dehors de cette aménorrhée primitive, très rare encore une fois, des troubles sont fréquemment observés à cette époque et chez nos malades nous avons recherché systématiquement la précocité ou le retard de l'installation des premières règles (nous ne les avons considérées comme tardives que lorsqu'elles se produisaient vers l'âge de 18 ans), les difficultés de leur installation (irrégularités), l'existence d'hyperthyroïdie, de virilisme, de maigreur, d'obésité, de gigantisme, etc., susceptibles de nous renseigner.

L'interrogatoire doit s'efforcer de préciser ensuite les rapports de l'eczéma avec la puberté. L'installation de l'eczéma s'est-elle produite avant ou en même temps que la puberté ou bien après celle-ci ?

De toute façon une puberté anormale est importante à noter car elle peut constituer la première traduction d'un trouble du fonctionnement de la sphère génitale. Certes fréquemment dans la suite ce trouble pourra se trouver corrigé, mais parfois aussi il apparaîtra comme définitif, ou bien il restera latent pour se révéler à nouveau un jour lors d'une occasion favorable.

II. — Le cycle menstruel

Les règles apparaissent comme l'aboutissant d'un processus de transformation de l'utérus placé sous la dépendance de la sécrétion ovarienne, celle-ci étant elle-même réglée par la

sécrétion gonado-stimulante de l'hypophyse. En gros le cycle menstruel est seulement réalisé en l'absence de fécondation, la menstruation apparaissant un peu comme un accident traduisant l'inutilité de l'effort fourni par la muqueuse utérine dans son stade préparatoire à la fécondation et surtout à la nidation de l'œuf.

— La phase menstruelle de quatre jours en moyenne (du premier au quatrième jour) est une phase de desquamation de la couche superficielle de la muqueuse ; l'hémorragie se fait par diapédèse et ruptures vasculaires. Les culs-de-sac profonds de la muqueuse servent à sa régénération.

— La phase post-menstruelle (du cinquième au quinzième jour) est une phase de réparation et de prolifération de la muqueuse. Au neuvième jour elle est trois fois plus haute que la basale et quatre à cinq fois plus le douzième jour. Les tubes glandulaires deviennent très longs. Ils sont réguliers, droits et parallèles et l'épithélium qui les tapisse ne présente aucune trace de sécrétion.

— La phase inter-menstruelle (du seizième au vingtième jour) répond au début de la phase sécrétoire. Les cellules glandulaires deviennent cylindriques et ciliées. Des invaginations glandulaires apparaissent, donnant à la glande un aspect en dent de scie. Ces cellules produisent une sécrétion hyaline. C'est à ce moment qu'apparaît la sécrétion maxima des glandes cervicales, la glaire cervicale de Ségué et Simonnet, dont l'interprétation est d'ailleurs, nous le verrons, discutée.

— La phase pré-menstruelle (du vingtième au vingt-huitième jour) répond à la fin de la période de nidation. Les cellules cylindriques perdent leurs cils. Les glandes s'allongent, se distendent, deviennent plus sinueuses, prennent l'aspect « en dentelle » (Courrier). Le tissu conjonctif est infiltré d'œdème, les capillaires sont dilatés. Ascheim, Strong, O'Leary ont montré qu'à cette phase les cellules de la muqueuse se chargeaient de glycogène, d'enclaves albumineuses, de graisse et qu'on constatait une mucicarminophilie du pôle apical.

A ce cycle utérin correspond un cycle ovarien, celui-ci tenant strictement sous sa dépendance celui-là ; la sécrétion ovarienne est elle-même commandée par le lobe antérieur de l'hypophyse dont elle contribue d'ailleurs à régler la sécrétion gonado-stimulante par inter-action.

Au début du cycle la préhypophyse sécrète une certaine quantité de gonado-stimuline qui atteint son maximum dans le sang six à neuf jours après le début des règles. C'est à ce moment qu'on peut déceler dans le sang le principe folliculo-stimulant (25 U.S.). Sous l'influence de cette hormone, le follicule se développe, la quantité de folliculine augmente dans l'ovaire, le sang et les urines. La folliculinurie atteint au quinzième jour le taux de 150 à 200 U.S. par litre (Siebke). Ce maximum de la folliculinurie se produit au moment de la rupture du follicule et de la ponte ovulaire (quatorzième au seizième jour du cycle) ; il coïncide avec le maximum de l'élimination de l'hormone pré-hypophysaire. Ce maximum de ce que Moricard appelle la « mitosinurie » (l'autre maximum répondant à la période des règles), correspondrait au déclenchement de la méiose, d'où le nom de « mitosine » donné par Moricard à cette hormone. Cet auteur a noté cette correspondance successivement chez la guenon et chez la femme. L'ovocyte pour être fécondé doit en effet être le siège de deux mitoses préalables, la première de celles-ci apparaissant quelques heures avant l'ovulation. Sous l'influence du taux croissant de la folliculine se produit alors le freinage de l'action folliculo-stimulante, en même temps qu'apparaît l'activité lutéino-stimulante de l'hypophyse. Sous l'influence de celle-ci le follicule rompu prend rapidement la structure endocrine et se transforme en un corps jaune qui sécrète la progestérone. Celle-ci n'agit sur la muqueuse utérine et sur l'utérus que s'ils ont été préalablement imprégnés par la folliculine. L'état décidual de la muqueuse utérine se trouve alors constitué, réalisant l'état le plus favorable à la nidation possible de l'œuf. En même temps, sous l'influence de la progestérone, s'établit un ramollissement de la musculature utérine s'accompagnant de perte de son tonus,

d'une absence de contractions. La période d'activité du corps jaune répond à la « phase de sécrétion » de la muqueuse utérine, alors que la période folliculinique pure répond au « stade de prolifération » de la muqueuse.

Le maximum de folliculinémie est également atteint pendant la période d'activité du corps jaune, soit à la période pré-menstruelle (40 à 50, parfois 100 U.R. pour Frank et Goldberger). Ce taux tombe brusquement immédiatement après les règles, la folliculine restant difficile à déceler dans le sang jusqu'au seizième jour du cycle.

En l'absence de fécondation le corps jaune dégénère et la lutéine (qui ne peut être mise en évidence qu'avec l'extrait d'une grande quantité d'urine par provocation d'une dentelle utérine chez la lapine) disparaît. Les quantités maximales de folliculine et de lutéine constatées avant les règles répondent à un arrêt de la sécrétion gonado-stimulante, lequel entraîne secondairement l'arrêt également de la sécrétion de folliculine et de lutéine par l'ovaire. C'est à ce moment qu'apparaissent les règles.

A quoi répondent-elles ? Avec Ancel et Villemin on a cru longtemps qu'elles répondaient à l'involution du corps jaune. Fraenkel a montré que la destruction de celui-ci ou son excision étaient insuffisantes pour arrêter la menstruation, d'où cette idée que la régression du corps jaune entraînait l'hémorragie (Seitz, Corner). Cette explication ne pouvait également qu'être rejetée, car on apprit bientôt à connaître certains faits de menstruation sans ovulation ; l'ovulation ne gouvernait donc pas non plus le cycle comme le pensaient R. Meyer et Schroeder. De même en effet qu'il peut y avoir ovulation sans règles (Binet et Canel), on peut voir des hémorragies menstruelles sans ovulation (Corner et Hartmann-Barthelmez). L'administration de folliculine après castration chez la guenon par Allen, puis chez la femme par Moricard (30 mgr. en 3 semaines) a même permis de réaliser une menstruation folliculinique périodique sans corps jaune, survenant trois à sept jours après la cessation des injections. La folliculine agit-elle directement sur le tractus génital ou

indirectement par l'intermédiaire de l'hypophyse ? Il est impossible de conclure à l'heure actuelle. Quoi qu'il en soit les règles surviennent après la chute de la folliculinémie. La fonction folliculo-stimulante, inhibée par les grandes quantités de folliculine, reprend alors et un nouveau cycle recommence.

En quoi peuvent consister les troubles du cycle menstruel ? Ils doivent être appréciés dans les intervalles qui séparent l'apparition des règles (régularité ou irrégularité, raccourcissement ou allongement de cet intervalle, ceci d'ailleurs dans des limites suffisamment larges), dans les modifications dans la durée et dans l'abondance des règles, en plus comme en moins. Enfin et surtout il faudra noter toutes les modifications qui les accompagnent, plus souvent les précèdent, parfois les suivent (douleurs lombo-pelviennes, modifications des seins, pertes blanches, crises inter-menstruelles, troubles vaso-moteurs, émotifs et psychiques, etc.), sur l'importance desquels nous allons revenir.

Recueillir tous ces éléments présente une importance capitale, car tous ils sont nécessaires tout d'abord pour porter avec le maximum de précision possible un diagnostic endocrinologique et ensuite pour bien saisir les relations des troubles constatés avec l'eczéma.

Il nous paraît utile, pour mieux faire saisir notre pensée, de donner quelques exemples qui aident à la faire pénétrer. Nous avons vu la complexité des éléments hormonaux qui entrent en action au cours du cycle menstruel. C'est à préciser l'atteinte d'un ou de plusieurs de ces éléments qu'il est nécessaire de parvenir pour aboutir à une action thérapeutique raisonnée et efficace si l'on admet leur influence sur le développement de l'eczéma. Or il est nécessaire de bien se pénétrer de ce fait qu'un même trouble des règles peut répondre à des troubles hormonaux différents, comme un même trouble hormonal peut aboutir à des variétés très différentes de perturbations. Il est donc nécessaire dans un premier temps de préciser quelle hormone ovarienne est en

cause. Dans un deuxième temps on recherchera si cet état est d'origine primitivement ovarienne ou bien s'il est secondaire à un trouble de l'hypophyse ou d'une autre glande endocrine.

Des ménorragies (règles ou trop abondantes ou trop prolongées, au delà de huit jours) peuvent relever :

- d'une hypofolliculinémie, du fait de l'atrophie et du manque de tonicité du muscle utérin qu'elle entraîne ;

- d'une hyperlutéinémie avec sa métrite déciduale ;

- elles peuvent dépendre surtout d'une hyperfolliculinémie entraînant une hyperplasie glandulaire-kystique de la muqueuse réalisant le tableau de la métropathie hémorragique de Schroeder.

Cliniquement ce diagnostic d'hyperfolliculinémie peut être orienté sur l'interrogatoire qui peut révéler l'existence de ce que nous appellerons ses signes d'accompagnement. Ségué, Gilbert-Dreyfus et ses élèves ont insisté, ces années dernières, sur ce syndrome très spécial. Le rapporter ici revient à montrer l'importance diagnostique capitale de la recherche de ces signes d'accompagnement. L'hyperfolliculinémie, outre qu'elle peut se manifester par des palpitations, des troubles vaso-moteurs, des troubles psychiques, attire souvent l'attention du fait qu'elle entraîne des règles douloureuses mais surtout trop abondantes, trop prolongées et mêlées de caillots, de glaires, de débris de muqueuse, en même temps qu'existe parfois un raccourcissement du cycle. Il est d'ailleurs à noter qu'il n'y a rien là d'absolu et que dans certains cas existe au contraire un allongement souvent extrêmement marqué du cycle pouvant parfois faire penser au début d'une grossesse, avec possibilité également de règles extrêmement peu abondantes. En même temps que ces troubles proprement menstruels on peut observer, précédant les règles, une hypersécrétion mais surtout une congestion mammaire très intense et très douloureuse, trois à quatre jours avant que n'apparaisse l'écoulement menstruel, et ces deux ordres de symptômes ont une importance toute spéciale. L'existence du syndrome inter-menstruel est plus caractéristique encore,

il répond à une poussée hyperfolliculinique qui se produit au moment de l'ovulation, vers le milieu du cycle. Outre la crise ovarienne avec douleur généralement unilatérale, l'ovaire augmenté de volume étant parfois perceptible au toucher, on peut constater alors une sécrétion cervicale translucide particulièrement abondante et durable ; parfois même peut se produire une petite hémorragie pseudo-menstruelle. A ce moment encore une tension mammaire douloureuse peut être observée, et sa survenue, généralement dix à douze jours avant les règles, serait pour Turpault très caractéristique.

La folliculinémie a toujours été trouvée augmentée dans ces cas (Frank, Mayer et Goldstein, Siebke), alors que la folliculinurie, augmentée pour Frank, Mayer et Goldstein, Zondek, Gilbert-Dreyfus et ses élèves, est trouvée abaissée par Siebke et par Schuschania.

L'hyperfolliculinémie peut exister :

— uniquement dans l'intermenstruum, se traduisant alors par le syndrome inter-menstruel ; c'est l'hyperfolliculinémie de l'ovulation qui apparaît du onzième au seizième jour ;

— l'hyperfolliculinémie peut exister seulement avant les règles, donnant le syndrome prémenstruel ; elle s'explique alors par le fait du déséquilibre folliculo-lutéinique relevant, soit d'une sécrétion excessive de folliculine, soit d'une sécrétion déficiente de lutéine ;

— enfin l'hyperfolliculinémie peut exister à ces deux périodes à la fois ; elle est alors massive et prolongée, avec une double exacerbation intermenstruelle et prémenstruelle.

L'hyperfolliculinémie peut avoir un substratum anatomique : kystes folliculaires persistants le plus souvent (Schroeder), beaucoup plus rarement tumeurs ovariennes de la granulosa (Varangot) ou de la thèque interne (Leuret). Mais dans nombre de cas on ne constate aucune lésion causale apparente et il existe même un corps jaune (Schroeder, Novak et Martzloff, Tietze) ; on invoque alors dans ces cas soit un trouble fonctionnel de l'ovaire, soit une imperméabilité relative du rein avec, du fait de ce relèvement du seuil

rénal, rétention des corps oestrogènes dans le sang (Siebke, Schuchania). Un dysfonctionnement hypophysaire a pu être invoqué également à l'origine de certaines hyperfolliculinémies.

Dans certains cas, nous l'avons vu, on peut observer une aménorrhée passagère. Et par là on est d'autant plus renforcé dans cette idée que l'orientation vers le diagnostic d'hyperfolliculinémie est davantage donné par les signes accessoires ou d'accompagnement que par les troubles des règles elles-mêmes, ces troubles pouvant être les plus opposés.

Desmarest et Mme Capitain ont attiré l'attention sur les syndromes mammaires dus à l'hyperfolliculinie et qui seraient susceptibles d'aboutir à une mastite kystique (Burrows, Goormaghtich et Amerlinck), à l'adénome du sein : le traitement idéal résiderait pour ces deux auteurs dans la thérapeutique par l'hormone mâle, dont nous avons pu nous-même constater l'effet brillant dans un certain nombre de cas.

Mais nous désirons insister ici sur l'importance considérable de la constatation dans l'histoire de nos malades d'une tension douloureuse des glandes mammaires. Turpault, dont les travaux ont été confirmés par Bender, suivant leur date de survenue dans le cycle menstruel, classe les seins douloureux en trois catégories, évidemment un peu trop schématiques mais extrêmement pratiques pour permettre de se repérer :

— seins douloureux par hyperfolliculinie au moment de l'ovulation, huit à douze jours avant les règles ;

— seins douloureux par hyperfolliculinie d'origine hypophysaire, trois à quatre jours avant les règles, le corps jaune ayant cessé son action ; les phénomènes cessent avec l'écoulement ;

— les douleurs intermédiaires, du troisième au huitième jour avant les règles, relèveraient d'un excès de corps jaune ou d'une insuffisance de folliculine et cesseraient deux jours avant les règles.

L'importance des moindres détails dans l'interrogatoire des

malades apparaît mieux après ce bref exposé. De ces détails dépendent en effet en grande partie les quelques données susceptibles de nous orienter dans notre diagnostic.

Tous ces éléments étant précisés, restent encore à rechercher les rapports de l'eczéma et des règles. Quand s'est installée la dermatose ? Cette installation a-t-elle coïncidé avec des modifications dans le comportement habituel des règles ? La survenue de celles-ci apporte-t-elle des modifications dans le cours de l'eczéma ? Est-ce avant, pendant ou après les règles que surviennent ces modifications ? Les troubles des règles postérieurs à la survenue de l'eczéma ont-ils modifié le cours de son évolution ? Le rétablissement d'un état normal y a-t-il apporté une transformation ? Autant de questions à poser, parfois difficiles à faire préciser, mais souvent susceptibles de fournir des éléments qui permettent d'établir un bilan final.

III. — La ménopause

La ménopause ne consiste pas seulement dans l'arrêt des règles, mais dans l'ensemble des modifications biologiques et cliniques qui le précèdent et le suivent. D'où la notion d'âge critique, pendant lequel l'organisme féminin est le siège d'une crise endocrinienne et neuro-végétative qui sera suivie d'un nouvel équilibre souvent très long à s'établir.

L'âge de survenue varie avec les climats et les sujets. Il est en moyenne de 45 à 50 ans en France, avec une durée moyenne pour l'âge critique de 3 à 5 ans. Certaines ménopauses sont d'installation brusque et précoce, d'autres tardives (50-60 ans et plus) ou longues à s'installer, des troubles de la régulation existant pendant des mois et des années avant l'arrêt des règles : raccourcissements, allongements ou arrêts plus ou moins prolongés, pertes très abondantes et même parfois graves relevant de l'hyperfolliculinie qui souvent précède l'épuisement de l'ovaire.

Après l'arrêt des règles les troubles peuvent être nuls ou

insignifiants. Parfois ils sont légers : quelques bouffées de chaleur, quelques sueurs. Dans certains cas ils sont intenses, survenant généralement un à deux mois après l'arrêt des règles : troubles vasomoteurs extrêmement gênants, asthénie, hyperémotivité, troubles psychiques, obésité, prurit et kraurosis vulvaires, etc...

En fait, comme y a insisté Guy-Laroche, on constate des tableaux très différents selon la constitution antérieure de la femme. Dans 90 % des cas existe une hyperthyroïdie légère, probablement du fait de l'absence du freinage de l'hypophyse. Dans les autres cas on pourrait noter soit une instabilité thyroïdienne, soit parfois un virilisme dû à un hyperfonctionnement surrénal. C'est plus rarement qu'on pourrait observer les signes d'hypofonctionnement surrénal ou thyroïdien.

Les malaises fonctionnels traduisent vraisemblablement l'excessive activité de l'hypophyse, de la thyroïde, des surrénales, du foie et probablement un déséquilibre encore mal élucidé du système neuro-végétatif. Pour Mocquot et Moricard les troubles vaso-moteurs seraient le résultat d'un déséquilibre entre l'hypophyse et le ganglion cervical supérieur, alors que Guy-Laroche, se basant sur certaines expériences de Maranon, considère ces troubles vaso-moteurs comme traduisant des poussées adrénaliniques secondaires à l'hyperhypophysie. Les troubles de la ménopause apparaissent ainsi comme un reflet indirect de la suppression de la sécrétion ovarienne, l'intensité de la réaction neuro-endocrinienne étant conditionnée par les facteurs de prédisposition individuelle.

Pour Zondek, au point de vue biologique, la ménopause évolue schématiquement en trois phases :

— préménopause avec poussées d'hyperfolliculinie ; la sécrétion ovarienne encore existante est inégale et paroxysmique. Y répondent les troubles des règles dont nous avons parlé plus haut et spécialement les grandes hémorragies par hyperplasie glandulaire kystique ;

- une phase de disparition de la sécrétion ovarienne ;
- une phase d'hypersécrétion hypophysaire. L'hypophyse, dans laquelle apparaissent alors les « cellules de la castration », n'est plus freinée par la sécrétion de la folliculine par l'ovaire. C'est à ce moment qu'on constate une élimination urinaire d'hormone gonadotrope trois à dix fois plus abondante que normalement.

Cette hypersécrétion hypophysaire peut aboutir parfois après des mois à un réveil passager de l'ovaire, à une réapparition des règles, cet accident étant généralement sans lendemain.

En fait, et Guy-Laroche et Simonnet y insistent, ce schéma de Zondek n'est vrai que dans ses grandes lignes et l'installation de la ménopause est loin de comporter toujours cette belle régularité cyclique. Il n'en reste pas moins que la disparition du cycle d'élimination de la folliculine, jointe à l'augmentation de la quantité d'hormone gonadotrope dans les urines présume de l'anovarie (Moricard). Cet état est souvent tardif au cours de la ménopause spontanée dans laquelle, bien que l'élimination de l'hormone gonadotrope soit augmentée, persiste souvent pendant des mois une élimination de folliculine généralement inférieure à 50 U.S., mais qui parfois s'élève à 50 ou même 100 U.S.

IV. — La castration chirurgicale

L'anovarie d'emblée est réalisée par la castration chirurgicale qui réalise en quelque sorte une épreuve expérimentale. Les réactions glandulaires sont analogues à celles de la ménopause spontanée. L'élimination d'hormone gonadotrope est toujours intense (100 à 300 U.S.) ; elle précède les signes cliniques, sans lesquels elle ne peut exister ; elle est tenace et persiste parfois des années. Dans le sang on trouve parfois 25 à 30 U.R. de folliculine et, pour Guy-Laroche, Simonnet et Huet, dans les urines plus de 20 U.R. dans 28 % des cas, avec parfois des taux de 50, 100 et même 200 U.R., moins de 15 U.R. dans 60 % des cas, toujours sans proportion nécessaire entre les taux sanguin et urinaire.

Le déséquilibre de la castration est de plus ou moins longue durée et aboutit en général à une rééquilibration secondaire et durable. Mais souvent, après un premier âge critique qui s'établit immédiatement après la castration, en survient un deuxième qui apparaît alors au moment de la ménopause normale, soit parfois dix à vingt ans après le premier, avec à ce moment constatation des mêmes troubles qu'après l'intervention et présence de prolan dans les urines.

LA MÉNOPAUSE POST-RADIOTHÉRAPIQUE.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer chez nos malades de ménopause après traitement radiothérapique. Celle-ci donne des troubles moins marqués que la castration, car tous les éléments de l'ovaire ne sont généralement pas détruits par les rayons X. Très souvent on observe dans la suite un retour des règles en même temps que la disparition de tous les troubles observés.

LE RÔLE DE L'UTÉRUS DANS LES TROUBLES DE LA CASTRATION.

Ceci nous amène à discuter le rôle de l'utérus au cours des troubles dus à la castration. « La conservation de l'utérus donne le minimum de troubles de la ménopause chirurgicale et cette conservation est bien supérieure à celle de l'ovaire même », pour le Professeur Villard. « Après hystérectomie, écrivent Cotte et Colson, la greffe ovarienne est inefficace, car l'ablation de l'utérus entraîne une adultération progressive de l'ovaire conservé, la greffe n'agissant de façon durable qu'à condition de conserver l'utérus ». Un travail de Cheval, Mayer et Dejardin de Bruxelles, à la fois clinique et expérimental, chez la chienne, venant après les expériences de Menkel (1911), de Kross, de Lendig et surtout de Sessums, Murphy (1933), de Takakusu (1934), conclut à l'atténuation par la greffe utérine des effets néfastes de l'hystérectomie sur les ovaires en place ou greffés. Ces conclusions sont confirmées à l'Académie de Chirurgie par de Fourmestreaux, Douay, Roux-Berger.

Ces différents faits amènent à poser la question du rôle endocrinien de l'utérus. L'absence de règles chez l'animal exclut un simple rôle nécessaire d'émonctoire (admis par Opitz, Fraenkel et Vignes), émonctoire dont la suppression serait fâcheuse. Il ne semble pas non plus (Zimmermann, Cellière) qu'on puisse invoquer les lésions vasculo-nerveuses consécutives à l'hystérectomie, comme tendraient à le faire penser les hémi-hystérectomies de Kross qui pour cet auteur entraîneraient la dégénérescence ovarienne unilatérale homologue. Force est donc de penser à la possibilité d'une action hormonale de l'utérus sur l'ovaire. Les expériences de parabiose chez le rat femelle de Takakusu, l'influence favorable des greffes utérines et des extraits utéro-ovariens (Villard, Regad, Cellière) sont des arguments sérieux en faveur de cette hypothèse. Cette hormone de nature inconnue conditionnerait également pour Hirtz et son élève Mervielle l'évolution du corps jaune. Quoi qu'il en soit, la preuve histologique de la nature endocrine de l'endomètre (Abel, Zweifel, Doran, Gobert) n'est pas encore fournie. Mais, comme l'écrit Simonnet, « une hormone est susceptible d'être sécrétée par n'importe quel tissu non différencié dans le sens endocrine ».

L'action endocrine de l'utérus :

— serait directe et vasculaire sur l'ovaire pour Takakusu, son absence entraînant une hyperémie de l'ovaire ;

— pour Zondek, Hauptstein et Bühler elle se ferait par l'intermédiaire du relai hypophysaire sur lequel il aurait une action inhibitrice vis-à-vis de son effet sur l'ovaire.

Ces faits ont conduit à essayer l'opothérapie utérine, seule ou associée. Nous n'en avons pas la pratique, mais elle aurait donné des résultats intéressants au cours de certaines aménorrhées, dysménorrhées ou oligoménorrhées par dysfonctionnement ou hypoplasie utérine (Villard, Cellière, Regad, Jeanneney, Hirtz).

V. — La grossesse

L'étude de la grossesse est particulièrement importante, car pendant son évolution un nouvel équilibre hormonal

s'établit dont la connaissance nous apparaît extrêmement utile.

Le début de la grossesse est entièrement placé sous la sauvegarde du corps jaune. Celui-ci protège l'ovule dans sa migration et, lorsque cet ovule est fécondé, il permet sa nidation et demeure nécessaire jusqu'à ce que l'œuf soit suffisamment évolué pour se développer d'une façon indépendante. Le corps jaune neutralise l'action de la folliculine ; toute rupture de l'équilibre folliculino-lutéinique entraîne l'arrêt de la grossesse comme l'ont démontré, par destruction du corps jaune chez l'animal dans les premiers temps de la grossesse, Kehl et Gros, élèves de Courrier. Certains avortements chez la femme sont dus à une insuffisance du corps jaune ; ce sont généralement des avortements qui se répètent et qu'un traitement par la progestérone institué en temps voulu est susceptible de prévenir ou parfois d'arrêter (Clauberg). L'injection de folliculine serait susceptible, au contraire, de déterminer l'avortement dans les premiers jours de la grossesse du fait du déséquilibre ainsi créé (Katzmann et Doisy, Courrier) et qui se manifeste, non seulement par des modifications au niveau de l'endomètre, mais également au niveau du myomètre par la récupération de son pouvoir de contraction.

Le corps jaune de la grossesse persistant, non seulement est durable, mais encore se développe sous l'influence du prolan en sécrétant en abondance de la lutéine et de la folliculine. Dès que l'œuf est suffisamment développé, le placenta, dont la nature endocrinienne est certaine, se met à sécréter un produit d'effet analogue à la progestérone sur l'utérus (Adler, Fremery, Tansk, Gros). Les hormones circulantes de la grossesse, au moins pour une très grande part, ont une origine fœtale ; plus exactement elles proviennent d'une partie de l'œuf, le chorion. Le placenta, en dehors de la progestérone, produit en effet également la folliculine et le prolan constatés en abondance pendant l'évolution de la gestation. En 1929 Amati, Walstein, de Snow ont montré la persistance d'une élimination massive de folliculine au cours de la gros-

sesse après ovariectomie et Philip a prouvé l'inactivité de l'hypophyse de femme enceinte sur la souris impubère. D'où la notion de l'origine placentaire de ces hormones et du prolan en particulier.

Celui-ci, mis en évidence pour la première fois par Ascheim et Zondek en 1927 dans les urines des femmes enceintes et initialement considéré par eux comme d'origine hypophysaire, a été reconnu depuis par ces auteurs comme incontestablement d'origine placentaire. Ce prolan B supplée pratiquement d'emblée, en tout cas très rapidement, à l'action lutéino-stimulante de l'hypophyse et contribue au maintien initial du corps jaune. Dès les cinq à treize premiers jours qui suivent la disparition des règles les dosages biologiques montrent son augmentation rapide dans le sang et les urines ; c'est son existence dans celles-ci à des taux importants qui permet le diagnostic biologique précoce de la grossesse (Ascheim et Zondek, 1929). La teneur en prolan B de l'urine, qui atteint son maximum dès les premiers jours, reste presque constante en effet pendant les sept premiers mois pour baisser légèrement à la fin de la gestation des chiffres de 5 à 30.000 U.R. donnés par Ascheim et Zondek correspondent sensiblement à ceux obtenus par Vayssière, Chausson et Donnet, Remlinger et Bailly de 1 à 4.500 U.L. Ce sont ces mêmes chiffres de 1 à 4.500 U.L. qui sont trouvés dans le sérum par Brindeau et Hinglais, l'U.L. équivalant à 7,5 U.R. pour ces auteurs. Le prolan présente avant tout une action lutéino-stimulante ; son action folliculino-stimulante est comparativement inexistante, mais elle reste cependant constante.

L'élévation du taux de la folliculine sanguine et urinaire est constante au cours de la gravidité, mais elle est relativement tardive. Nous l'avons dit, en effet, le début de la grossesse s'effectue sous le signe du corps jaune et de la sécrétion lutéino-placentaire qui seules permettent la continuation de la grossesse. Le taux de folliculine est seulement suffisant vers la fin du deuxième mois pour être utilisé dans le diagnostic de la grossesse en ne prêtant plus à confusion avec certains états pathologiques ou même physiologiques

tels que les aménorrhées hyperhormonales ou la phase hyperfolliculinique de la ménopause (Simonnet). Le taux de la folliculine urinaire a d'abord été étudié par Ascheim et Zondek en 1927 et par Smith : la courbe établie par Zondek montre un accroissement lent de la folliculine pendant les trois premiers mois (moins de 500 U.S. pendant les huit premières semaines), une élévation continue ensuite (5 à 7.000 du troisième au septième mois, 6 à 20.000 du septième au neuvième mois) ; parfois, mais pas toujours, une élévation se produit brusquement immédiatement avant l'accouchement et l'on peut trouver alors 150.000 U.S. de folliculine par litre (Zondek, Runge, Hartman et Sievers). Le taux de la folliculine sanguine s'élève parallèlement à celui de la folliculine urinaire : 30 U.R. aux deuxième et troisième mois, 50 U.R. aux quatrième et cinquième mois, 100 U.R. aux cinquième et sixième mois, 200 à 250 U.R. aux huitième et neuvième mois ; il se produit une ascension brusque avant et pendant le travail à 1.000 U.R. suivie d'une chute brusque, vingt heures après l'accouchement, à 40 U.R. (Smith).

Au cours de la grossesse l'hypophyse est hypertrophiée et hyperplasiée avec apparition de cellules dites « de grossesse » (Launois et Mulon, Erdheim et Stumme) à l'examen histologique. Cet état a été considéré longtemps comme témoignant d'un hyperfonctionnement de l'hypophyse, mais la constatation par Philip de l'absence d'hormone gonadotrope dans l'hypophyse de grossesse, puis celle d'Ascheim montrant la présence d'une substance gonadotrope dans le placenta ont amené à penser au contraire que la réaction de l'hypophyse à ce moment répondait à une inhibition par les doses élevées de folliculine existant au cours de la gestation. En fait l'état de sécrétion de l'hypophyse au cours de la gestation reste discuté et il est impossible à l'heure actuelle d'apporter une conclusion définitive.

Il sera certes important chez les eczémateuses de noter les troubles de la grossesse qui auraient pu se produire chez elles : non pas tant les troubles fonctionnels observés au

début (vomissements incoercibles) qui sont encore difficilement interprétables, que les interruptions de grossesse, les avortements. Ceux-ci, en dehors d'une syphilis ou d'une infection génitale, sont souvent le témoin d'un trouble caractérisé selon les cas au point de vue endocrinien, soit par un excès de folliculine, soit par un défaut de lutéine, soit par une déficience d'hormone hypophysaire, ce qu'il sera particulièrement intéressant de préciser.

Mais ce qu'il faudra surtout noter ce sera : d'une part la possibilité d'un déclenchement de l'eczéma pendant ou après la grossesse avec les circonstances de cette apparition, d'autre part l'influence de la grossesse sur un eczéma préexistant (amélioration ou aggravation). On s'attachera surtout à déterminer avec le maximum de précision possible la date de la transformation ou de l'apparition de l'eczéma au cours de la grossesse : dans la première partie de celle-ci ou bien dans la deuxième où, nous l'avons vu, l'état d'équilibre hormonal est très différent ; cet équilibre varie comme il peut varier au cours du cycle menstruel, mais les variations ici sont d'un ordre infiniment plus grand, ce qui alors met parfois en évidence un trouble qui, dans les conditions de la vie normale, n'aurait pu avoir de traduction ou avoir une traduction beaucoup moins manifeste.

VI. — La lactation

La glande mammaire est préparée pour la lactation par la folliculine qui agit surtout sur les canaux galactophores dont la prolifération est alors très intense. L'action de la folliculine prépare l'action de la progestérone qui contribue à l'hyperplasie des acinis glandulaires (Ballot).

Mais la sécrétion lactée proprement dite est le fait d'une hormone hypophysaire, comme l'ont montré en 1928 Stricker et Grueter. Cette hormone a été plus ou moins isolée par Riddle, Bates et Dikshorn, d'une part, qui lui ont donné le nom de prolactine, et, d'autre part, par Gardner et Turner qui eux la nomment galactine. Elle est sécrétée par les cel-

lules de la grossesse, mais pendant toute l'évolution de la gestation cette hormone est retenue dans l'hypophyse probablement du fait de la surcharge folliculinique.

La lactation survient deux ou trois jours après la chute de la folliculine observée immédiatement après l'accouchement, comme s'il y avait alors libération de la prolactine emmagasinée dans l'hypophyse. Cette action empêchante de la folliculine est encore démontrée par la baisse de la sécrétion lactée chez les nourrices qui voient réapparaître leurs règles, par la sécrétion lactée passagère parfois observée à la suite de certaines castrations bilatérales, par les expériences de Smith, Collip, Nelson, chez les rongeurs, qui empêchent la lactation par administration de folliculine après l'accouchement. L'action de la folliculine paraît bien se faire sur l'hypophyse, car l'injection de prolactine pratiquée après l'injection de folliculine détermine malgré la présence de celle-ci une lactation (Nelson).

Il convient de noter, d'autre part, qu'un mécanisme nerveux, un réflexe utéro-hypophysaire, déclenché par l'évacuation brusque de l'utérus, est à l'origine également de l'excrétion de la prolactine par l'hypophyse (Selye, Collip et Nelson). Par ailleurs la lactation est maintenue par un réflexe à point de départ mamelonnaire passant par l'axe cérébro-spinal et déterminé par la succion, comme l'a démontré Ingelbrecht par ses expériences de coupes étagées de la moelle.

L'excitation qui conduit à la sécrétion et à l'entretien de la sécrétion lactée est donc nerveuse, mais la réponse fournie à cette excitation est humorale et on ne saurait trop souligner à propos de cette démonstration magistrale des rapports neuro-endocriniens tout leur intérêt dans le domaine de la physiopathologie générale.

La glande mammaire peut-elle être considérée comme une glande endocrine ? Existe-t-il une sécrétion interne en dehors de la sécrétion externe, exerçant une action empêchante sur le tractus génital ? L'activité de l'ovaire est suspendue pen-

dant l'allaitement et l'arrêt de la lactation contribue certainement à la réapparition de la menstruation. L'opothérapie mammaire est active dans les hémorragies utérines (Vignes) mais son action ne se manifesterait pas sur l'ovaire (Charlton et O'Lee) mais sur le tonus vasculaire (Fedoroff). En fait les recherches physiologiques n'ont pas à l'heure actuelle démontré de façon précise une activité spécifique des extraits mammaires et la question reste tout entière posée.

De toute façon il sera utile de noter dans l'histoire des eczémateuses l'influence empêchante, aggravante ou déclenchante de la lactation, en même temps que les circonstances où ces accidents évolutifs ont pu se produire, au début, pendant ou lors de la cessation de l'allaitement.

B. — DETERMINATION DE L'ORIGINE DES TROUBLES GENITAUX OBSERVES

Est-il possible de diagnostiquer cliniquement l'origine hypophysaire d'une atteinte ovarienne ? Certains auteurs interprètent toutes les atteintes ovariennes comme telles et préconisent par suite systématiquement la thérapeutique antéhypophysaire. Pour Maranon, par contre, les hormones gonadotropes ne doivent être utilisées que lorsqu'existent des signes de présomption suffisants pour faire penser à cette origine hypophysaire ; à cet effet, il se base spécialement sur les renseignements fournis par l'étude de la taille et du squelette chez les sujets considérés.

Au cas de lésion d'origine hypophysaire, l'insuffisance serait rarement pour Maranon purement gonadale. Les troubles du métabolisme général (adiposité, maigreur, cachexie), mais surtout une taille réduite et un squelette à tendance infantile par défaillance de l'hormone de croissance seraient alors fréquemment observés. Accessoirement pourrait exister également de l'hypoglycémie.

— Au contraire, du fait de l'hyperfonctionnement de l'hypophyse consécutif à l'hypogonadisme, l'insuffisance géné-

tale primitive serait suspectée quand on noterait une taille normale ou élevée. Eventuellement, dans ces cas, on pourrait constater de l'hyperglycémie.

— Il est toutefois incontestable, et Maranon lui-même y insiste, qu'existent des insuffisances hypophysaires strictement gonadotropes. L'insuffisance ovarienne secondaire à celles-ci se manifesterait plutôt chronologiquement (retard ou absence de règles) que quantitativement. La stérilité serait fréquente ou bien les avortements répétés.

Au point de vue hormonal, différentes éventualités seraient alors possibles :

— hyperfolliculinie ou hypolutéinie par défaut d'hormone gonadotrope A ou B ;

— hyperfolliculinie absolue par excès d'hormone A ou bien relative par défaut d'hormone B, entraînant une hypolutéinie ;

— hyperlutéinie absolue par excès d'hormone B ou bien relative par défaut d'hormone A, entraînant une hypofolliculinie.

CHAPITRE II

METHODE D'EXAMEN BIOLOGIQUE

L'examen clinique est à lui seul susceptible d'orienter d'une manière suffisante le diagnostic et par suite la thérapeutique. Nous avons espéré cependant trouver un élément de précision dans le dosage de la folliculine sanguine chez nos eczémateux. Nous avons dit combien peu de crédit on pouvait accorder à l'interférométrie. Laurent-Gérard et Simonnet ont même mis en doute la réalité d'une réaction mesurable dans les conditions actuelles de la technique, à la suite de leurs expériences d'ovariectomie chez la chienne, de même qu'après l'administration chez cet animal de doses de folliculine très élevées. La méthode de Ferrier ne nous a pas non plus paru susceptible de comporter un élément de rigueur suffisante. C'est pourquoi nous avons fait porter notre choix sur la mesure de la folliculinémie.

I. — LA FOLLICULINURIE. ETUDE CRITIQUE

Nous aurions aimé parallèlement procéder également à la mesure de la folliculinurie, mais la nécessité d'établir un trop grand nombre de dosages et par suite la nécessité d'un matériel trop abondant et surtout trop onéreux, nous ont fait renoncer. Pour Séguy, en effet, la folliculinurie demanderait à être recherchée tous les deux ou trois jours pendant un ou deux cycles, étant donné les très grandes variations du taux de la folliculine excrétée dans les urines au cours de cycle menstruel. Se contenter d'un ou deux dosages ris-

querait d'entraîner à de fausses conclusions, ce qui amène cet auteur à penser que le dosage biologique est beaucoup trop compliqué et beaucoup trop coûteux pour entrer dans la pratique gynécologique courante. Ces dernières objections s'appliquent encore lorsque, comme Simonnet, on se contente de trois dosages aux septième, quatorzième et vingt-troisième jours, ceux-ci lui paraissant suffisants pour obtenir une courbe d'élimination de quelque valeur. D'ailleurs Siebke n'a-t-il pas écrit : « Le dosage de la folliculine urinaire ne permet pas de donner une idée exacte de l'économie hormonale générale. Trop d'inconnues agissent comme Laqueur l'a déjà indiqué précédemment. Nous ne savons pas combien d'hormone est fournie au corps par la nourriture, combien en forme le corps même, combien il y en a en circulation et sous quelle forme chimique elle produit un effet sur les organes correspondants, ou quelle quantité est emmagasinée, consommée, et rendue inefficace d'une manière quelconque. Nous ne saisissons ainsi qu'une valeur : la proportion qui est rejetée. Et même cette valeur, nous ne l'obtenons pas d'une façon impeccable et absolument exacte, car, en ce qui concerne le résultat, il s'agit seulement d'unités hormonales déterminées qu'on a pu former par extraction, mais nous ne savons pas combien d'unités de l'hormone existant à l'origine (peut-être seulement solubles dans l'eau) ont pu nous échapper lors de ce processus de production ».

On peut admettre qu'au cours de son élimination, la folliculine est modifiée par le rein, la folliculine ovarienne étant considérée depuis les travaux de Doisy en 1935 comme répondant à la di-hydrofolliculine ($C^{18}H^{24}O^2$). On sait d'ailleurs la multiplicité des folliculines urinaires. Il est impossible de savoir quelle quantité a été éliminée après avoir été utilisée ou bien quelle quantité a été rejetée parce qu'en excès. D'autre part les dosage biologiques proposés constituent non pas des dosages de la folliculine, mais des dosages des produits œstrogènes. En outre, il convient d'ajouter que l'élimination de la folliculine est mal connue. Existe-t-il un seuil rénal de

la folliculine ? La perméabilité du rein pour cette hormone est-elle variable ? C'est ce qu'admet Siebke, Smith et Smith ayant cru prouver expérimentalement que la lutéine exagère l'élimination de la folliculine, ce que n'admet pas Frank. Il est certain en tout cas que le rein concentre les hormones qu'il élimine puisqu'à quelques dizaines d'unités de folliculine par litre d'urine correspondent seulement quelques unités par litre de sang. Il n'existe pas, en outre, de parallélisme entre l'hormonurie et l'hormonémie. On constate, en effet, une dissociation entre le maximum de folliculinurie, qui correspond à l'ovulation et le maximum de folliculinémie qui se rencontre à la période d'activité du corps jaune, précédant de très peu l'apparition des règles.

II. — LA FOLLICULINEMIE

1. — La folliculinémie de la femme adulte normale

En effet, le taux de la folliculine dans le sang, généralement non mesurable avant les environs du quinzième jour du cycle et la période de l'ovulation, monte ensuite progressivement pour atteindre son maximum à la période pré-menstruelle chez la femme normale ; une chute subite se produit au moment de la menstruation. Frank et Goldberger, dont les résultats ont été confirmés dans la suite par Simonnet, donnent les chiffres suivants mesurant le taux de la folliculine dans le sang : 25 U.R., 21 jours avant les règles ; 50 U.R., 14 jours avant ; 50 à 100 U.R., 7 jours avant les règles. Ces chiffres sont exprimés en unités-rat, car c'est, en effet, au dosage biologique de la folliculine qu'on est encore dans l'obligation d'avoir recours à l'heure actuelle.

2. — Les méthodes de mesure

La méthode chimique colorimétrique est inutilisable pratiquement, au moins pour le moment, pour doser les quantités de folliculine présentes dans l'organisme en dehors des

taux élevés rencontrés au cours de la grossesse. La détermination de l'absorption sélective dans certaines régions du spectre qui permet de distinguer les différentes folliculines a besoin d'être effectuée sur des extraits très purifiés, de préparation extrêmement délicate, nécessitant une très forte concentration, tous éléments rendant cette méthode également inapplicable dans la pratique. L'épreuve pharmacodynamique, au contraire, même réalisée avec des extraits peu purifiés, est pratiquement toujours utilisable dans la clinique courante.

3. — Critique du dosage biologique de la folliculine dans le sang

Le dosage biologique de la folliculine dans le sang est loin d'ailleurs de nous apparaître comme très satisfaisant :

1° *Il dose une action œstrogène et non la folliculine elle-même.*

2° En admettant même qu'il s'agisse de folliculine, écrit Simonnet, *le taux de la folliculinémie est la composante de deux grandeurs difficilement saisissables*, un équilibre entre deux facteurs opposés : d'une part *les apports de folliculine* (folliculine exogène et folliculine endogène), d'autre part *l'élimination de la folliculine* (élimination proprement dite par les émonctoires, destruction ou mise en réserve). Nous verrons plus loin qu'on a pu se poser le problème de l'origine extra-ovarienne de la folliculine. Nous ignorons presque tout de son métabolisme. La valeur de la folliculinémie n'est qu'un reflet, par conséquent très infidèle, des variations sécrétoires, tout comme la connaissance de la quantité d'hormone présente, à un moment donné, dans l'ovaire ne saurait être considérée comme reflétant son activité. Le renseignement fourni par la folliculinémie ne constitue donc qu'un élément d'information parmi d'autres, en particulier parmi les données de la clinique. La seule manière d'apprécier l'activité sécrétoire de l'ovaire consisterait à comparer le taux hormonal du sang artériel afférent à celui du sang veineux efférent de cette glande.

3° Un excès ou un défaut de folliculine circulante peut révéler aussi bien d'ailleurs *un trouble primaire* de la sécrétion ovarienne qu'une *réaction secondaire d'adaptation* de l'appareil sécrétoire vis-à-vis des tissus récepteurs devenus moins sensibles ou plus sensibles à l'action de l'hormone.

4° D'autre part, *la folliculine ne constitue qu'un élément de la sécrétion de l'ovaire* et la lutéine mériterait également d'être dosée du fait de son action à la fois de corrélation et d'antagonisme. Il faut dire qu'ici nos moyens de dosage sont inexistants, le seul test, fourni par l'exploration cyto-hormonale de la muqueuse utérine (sur laquelle nous aurons à revenir), n'est qu'un test d'existence ou de non existence en quantité suffisante de la sécrétion du corps jaune et il est difficile à proposer chez des femmes atteintes d'eczéma et qui ne présentent en général que des troubles gynécologiques légers.

CONCLUSION. — Ces critiques montrent bien que nous n'avions nullement, au départ, la prétention avec ces dosages d'apporter des faits absolus ni inattaquables. Il nous a cependant paru intéressant de rechercher si le taux de la folliculine sanguine de nos eczémateuses était normal ou bien modifié, nous réservant ensuite de voir quel cas on pouvait faire des résultats bruts ainsi obtenus.

4. — Technique du dosage de la folliculine dans le sang

La technique employée a été celle du Professeur Simonnet dans le laboratoire duquel ces dosages ont pu être effectués, technique dérivée elle-même de celle utilisée en dernier lieu par Frank et Goldberger.

1° LE PRÉLÈVEMENT. — Le prélèvement de 30 cm³ de sang au minimum est effectué par ponction veineuse à la période où la folliculinémie est la plus élevée, c'est-à-dire dans les quelques jours qui précèdent les règles.

2° PRÉPARATION D'UN EXTRAIT A PARTIR DU SANG PRÉLEVÉ.

— Le sang est reçu dans 5 volumes d'alcool à 95°. Le coagulum séparé par filtration est repris par deux volumes d'alcool et est soigneusement exprimé. Les extraits alcooliques réunis sont concentrés par distillation à basse température. Leur résidu est épuisé par l'éther. L'extrait éthéré, desséché sur sulfate de sodium anhydre, est concentré à petit volume et incorporé à une quantité convenable d'huile d'olive stérile. L'éther est chassé par évaporation. On obtient ainsi une solution huileuse injectable dont 1 cm³ correspond par exemple à 20, 50 ou 100 cm³ de sang, la folliculine étant à peu près également répartie dans le sérum ou le plasma et les globules.

3° LE TITRAGE BIOLOGIQUE.

A. — *Principe du titrage.* — Il repose sur la propriété œstrogène de la folliculine, caractérisée chez la rate castrée par l'apparition de la kératinisation de l'épithélium vaginal, le test d'Allen et Doisy.

En effet, chez la rate ovariectomisée (ou la souris), les modifications de l'épithélium vaginal sous l'influence des variations du taux de la folliculine présente dans l'organisme ne se produisent plus. L'administration de folliculine en quantité suffisante détermine la réapparition des cellules kératinisées dans le fluide vaginal et la disparition des leucocytes, reproduisant l'aspect cytologique de l'œstrus physiologique et caractérisant la présence de la folliculine injectée ou de son existence dans le produit administré.

C'est une réaction de seuil, le principe du dosage consistant à rechercher quelle est la plus petite quantité de substance employée (extrait en l'occurrence), qui provoque la réaction œstrale. La folliculine dosée représente ici une entité physiologique et non une individualité chimique. De très nombreuses substances possèdent le pouvoir œstrogène, qui, toutes, renferment un noyau commun phénanthrène ; mais les activités œstrogènes de ces substances varient de 1 à 10.000, suivant leur structure dont la moindre modification entraîne

des différences d'action parfois considérables. C'est ainsi que l'hormone mâle ainsi que la progestérone qui, toutes deux, contiennent ce noyau phénanthrène, sont dépourvues, même à haute dose, de tout pouvoir œstrogène, tandis que la folliculine proprement dite, l'hydrate de folliculine, la di-hydro-folliculine donnent la réaction œstrogène à des doses de l'ordre du millième de milligramme. Elles sont donc d'un ordre d'activité tel qu'il permet d'éliminer les autres corps œstrogènes qui pourraient intervenir dans le dosage ; le coefficient d'erreur, par suite, devient minime. Seule la nature chimique, l'unicité ou la multiplicité des folliculines contenues dans l'extrait ne sauraient donc être précisées au cours de ces essais pharmacodynamiques.

B. — *Facteurs conditionnant l'exactitude du dosage.* — Comme tous les titrages biologiques, le titrage de la folliculine, pour comporter un degré de précision suffisant, doit s'assurer de différents facteurs qui en conditionnent l'exactitude.

— *Il est nécessaire d'utiliser des animaux éprouvés* de temps à autre pour éliminer le facteur sensibilité individuelle (hyper ou hyposensibilité) en même temps que les variations de la sensibilité. Ces animaux doivent être entretenus assez régulièrement par l'injection de folliculine donnant un œstrus artificiel pour suppléer à son absence consécutive à la castration et éviter la diminution de la sensibilité qui s'observe normalement de ce fait.

— *L'alimentation* sera suffisante, suffisamment riche en protéines et en vitamines A et B. Les animaux seront placés dans de bonnes conditions de *luminosité* et de *température*. Tous ces éléments sont importants, mais faciles à obtenir.

— *Quant à l'espèce animale utilisée*, c'est pour nombre d'auteurs et pour nous-même le rat femelle. Mais si le lapin, le cobaye ne peuvent être employés, la souris peut l'être par contre, au même titre que le rat.

En raison des différents animaux utilisés pour les dosages, il est facile de comprendre que les auteurs ne puissent s'en-

tendre sur les chiffres qu'ils obtiennent non plus que sur les correspondances à établir entre unités : une U.R. vaudrait une U.S. pour Goward, Becker, Mellish, d'Amour et Gustavson, Burn et Elphick ; elle vaudrait 2 à 4 U.S. pour Gsell-Busse, Kochman, 3 U.S. pour Lipschutz, 4 pour Laqueur et de Jong, 6 pour Læwe, 10 pour Brouha. La correspondance entre les unités animales et l'unité internationale est également très diversement appréciée : une U.R. vaudrait 0,2 γ pour la S. D. N., 30 γ pour Courrier et Raynaud. Simonnet, qui a pratiqué des examens comparatifs par milliers, a trouvé des valeurs très différentes suivant les rats utilisés, la majorité donnant cependant une réponse avec un à deux γ , sans d'ailleurs que la sensibilité d'un même sujet reste constante dans le temps. Or, 0,1 γ représente l'U.I. de folliculine. Simonnet admet par ailleurs qu'une U.I. correspond à une unité souris et qu'une unité rat égale 10 unités souris. Nos dosages sont tous exprimés en unités-rat. Peu importe, en fait, l'unité employée, tout l'intérêt résidant dans la comparaison des chiffres obtenus avec ceux des dosages effectués dans les mêmes conditions chez des sujets normaux.

— *La voie sous-cutanée* est pratiquement la seule utilisée pour l'injection de l'extrait comme la plus aisée et celle qui donne les résultats les plus constants.

— De même, *la solution huileuse paraît la plus appropriée* pour le titrage (Burn et Elphick, Coward et Burn), malgré la cause d'erreur représentée par la difficulté de résorption de l'huile. Une partie du principe actif est, en effet, susceptible de rester dans l'huile non résorbée. L'activité d'une même dose de principe actif est moindre en solution aqueuse qu'en solution huileuse, celle-ci ne présentant vraiment d'avantages sur la solution aqueuse que si la totalité du produit est administrée en une seule fois (Marrian).

Ainsi il sera toujours nécessaire de préciser, au cours des dosages biologiques d'un extrait censé contenir de la folliculine, le solvant employé (l'huile dans le cas considéré) au même titre que l'espèce animale utilisée (ici le rat).

C. — *Technique du dosage.*

Elle comprend : la préparation de l'animal-réactif, le dosage proprement dit.

1° *La préparation de l'animal-réactif.*

a) *L'animal employé.* C'est le rat femelle adulte de 100 à 120 grammes. L'ovariectomie est pratiquée sous anesthésie à l'éther par la voie abdominale médiane. L'intervention doit être complète, évitant soigneusement l'implantation de fragments ovariens dont la présence rendrait l'animal inutilisable pour le dosage.

b) *Le contrôle de l'animal.* Il peut être effectué 10 jours environ après l'ovariectomie. Le fluide vaginal est alors prélevé à l'aide d'une anse métallique stérile. L'examen est pratiqué à l'état frais entre lame et lamelle, après coloration par le bleu de méthylène et sous grossissement de 300 à 400. Cet examen doit révéler la présence de leucocytes plus ou moins nombreux et l'absence de cellules épithéliales et de cellules kératinisées anucléées. Si ce résultat est obtenu, l'animal est susceptible d'être utilisé. Sa sensibilité à la folliculine doit cependant encore être éprouvée auparavant.

c) *Cette recherche de la sensibilité de l'animal à la folliculine* est pratiquée avec la folliculine standard. Les animaux au repos reçoivent la folliculine en trois injections égales, séparées par des intervalles de temps identiques et réparties sur une durée totale de 9 heures au moins. Les frottis vaginaux sont prélevés le deuxième et le troisième jour, à raison de deux prélèvements par jour.

Deux réponses au moins sont nécessaires pour étalonner l'animal, l'une négative dont nous avons vu les caractères, l'autre positive : aspect grenu du prélèvement vaginal du fait du caséum, présence à l'examen microscopique de cellules épithéliales et kératinisées avec absence totale ou relative de leucocytes. Il suffit qu'une fois au cours des examens on observe ce type de réaction pour que l'épreuve soit qualifiée de positive. L'existence d'une réaction plus prolongée indiquerait qu'un excès d'hormone a été administré.

2° *Le titrage de l'extrait.*

Le dosage de la folliculine dans le sang, le matériel d'extraction étant réduit puisqu'il porte sur une moyenne de 30 cm³ de sang, ne comporte en général qu'un essai. L'idéal, évidemment, serait de pouvoir multiplier les essais, mais la quantité de sang alors nécessaire serait excessive et difficile à obtenir des malades auxquelles nous nous sommes adressé.

L'injection de l'extrait huileux est pratiquée dans les mêmes conditions de technique que les injections de folliculine standard au cours de l'étalonnage de l'animal. Les prélèvements sont également effectués de façon comparable : deux fois par jour le deuxième et le troisième jours, une fois par jour seulement pendant les jours suivants. Tous les éléments de détail doivent être strictement observés pour qu'on puisse accorder une valeur aux dosages ainsi pratiqués.

Les résultats, nous le répétons, sont formulés dans ces conditions en U.R. Pour un animal étalonné dont l'œstrus apparaît pour une quantité de folliculine déterminée, l'essai unique pratiqué avec l'extrait à titrer peut donner une réponse négative ou bien positive ou encore prolongée. Dans ces différents cas on dira que l'extrait expérimenté chez tel animal étalonné contient par exemple : moins de 30 U.R. par litre de sang en cas de réponse négative, 30 U.R. en cas de présence positive, plus de 30 U.R., si la réponse est prolongée.

Ce sont là les seules précisions permises. On aimerait évidemment pouvoir faire et pouvoir dire mieux, mais, encore une fois, il existe là une impossibilité matérielle du fait de la quantité de sang relativement modérée sur laquelle on peut expérimenter.

CHAPITRE III

ETUDE THERAPEUTIQUE ET EXPERIMENTALE

Le stade thérapeutique, initialement tout au moins, a été également, nous l'avons dit, un stade expérimental.

L'apparition dans le commerce de produits hormonaux industriellement préparés nous a permis d'entreprendre cette partie essentielle de notre travail. Nous avons employé d'abord la folliculine, première hormone isolée et mise à notre disposition. Nous avons été amené ensuite, par la force des choses (échecs thérapeutiques, aggravations chez certains de nos malades) à employer les hormones gonadotropes, la progestérone dont nous avons dû attendre au début l'apparition ou plus exactement la production dans le commerce. Notre idée initiale que la folliculine présentait seule un intérêt s'était avérée infiniment simpliste. Toutes les hormones génitales devaient nous apparaître bientôt comme devant être utilisées, et l'expérience devait le confirmer dans la suite.

Qu'entend-on par hormones génitales ? Nous allons voir qu'il n'est pas inutile de le préciser.

Schématiquement, l'ovaire sécrète deux hormones, la folliculine et la lutéine ou progestérone. Cette sécrétion ovarienne est elle-même commandée par la sécrétion par l'hypophyse de deux hormones dites gonado-stimulantes, dont l'une à effet folliculo-stimulant est appelée gonado-stimuline A, l'autre à effet lutéino-stimulant est appelée gonado-stimuline B. En principe, le schéma serait celui-ci : sécrétion de l'hormone A en présence d'une quantité minime, mais

nécessaire, d'hormone B, aboutissant à la sécrétion par l'ovaire de la folliculine ; la production de celle-ci en quantité suffisante freine la sécrétion par l'hypophyse de l'hormone A ; c'est alors qu'apparaîtrait la sécrétion de l'hormone B, sécrétion effectuée en présence d'une quantité minime mais nécessaire d'hormone A et qui aboutirait à la production par l'ovaire d'un corps jaune sécrétant lui-même la progestérone.

I. — LA FOLLICULINE

La folliculine est un principe de nature hormonale dont la propriété physiologique est de faire apparaître les phénomènes de la phase folliculaire et de l'œstrus ou rut chez la femelle impubère, la femelle sénile ou la femelle adulte ovariectomisée. C'est la découverte par Allen et Doisy en 1923 du test qui porte leur nom, qui a permis dans la suite l'isolement de la folliculine. Frank (1921) et Courrier (1924) l'avaient respectivement mise en évidence physiologiquement dans le liquide folliculaire de l'ovaire. Ascheim et Zondek à leur tour, en 1927, mirent en valeur le pouvoir œstrogène de l'urine de femme enceinte, ce qui ne pouvait manquer de faire assimiler ce principe au principe œstrogène du follicule. Doisy, Veler et Thaya (1929) obtinrent, à partir des urines gravidiques, les premiers cristaux de folliculine dont ils fournirent les propriétés physiques et chimiques. Presque simultanément Butenandt, Laqueur, Dingemans isolèrent également la folliculine par d'autres procédés et donnèrent sa formule brute $C^{18}H^{22}O^2$, formule admise ensuite par Doisy. Quelques mois plus tard, Marrian isolait une seconde hormone œstrogène cristallisée dans l'urine des femmes enceintes, celle-ci de formule $C^{18}H^{24}O^2$, ne différant de la folliculine que par la présence d'une molécule d'eau, d'où son nom provisoire d'hydrate de folliculine.

Zondek, en 1931, montra que l'urine de jument gravisée contenait 250 fois plus de folliculine que celle de femme enceinte et Girard trouvait bientôt un procédé industriel d'ex-

traction de cette folliculine. Ce même auteur montrait, d'autre part, qu'à côté de cette folliculine existait dans l'urine de jument gravisée d'autres substances œstrogènes : équiléine et hippuline de formule $C^{18}H^{20}O^2$, et équiléinine de formule $C^{16}H^{18}O^2$, tous ces corps ne différant des précédents que par des modifications des liaisons sur les plans secondaires du noyau principal tétracyclique. Schwenck et Hildebrandt, enfin, en hydrogénant partiellement la folliculine, c'est-à-dire en transformant sa fonction cétone en fonction alcool, obtinrent la dihydrofolliculine de formule $C^{16}H^{24}O^2$ qui, administrée *per os*, se montra aussi active que la folliculine en injection huileuse unique et, chez la rate adulte castrée, par la voie parentérale, 4 à 8 fois plus active que cette même folliculine. En traitant une tonne et demie d'ovaires de truie, Doisy obtenait pour terminer une substance œstrogène sous forme d'un corps bromé benzoilé dont le dérivé hydrolysé et la fraction active obtenue ainsi sous forme d'un composé blanc fondant à 171 degrés se montra semblable à la dihydrofolliculine. Doisy en conclut que c'était la dihydrofolliculine qui existait normalement dans l'ovaire où, cependant, elle pouvait être mélangée avec la folliculine.

Ainsi, il n'existe pas une folliculine, mais un groupe de folliculines :

— la folliculine originelle ou œstrone, trouvée dans les urines de femmes et de juments gravides et dont l'activité est de 40.000 U.I., celle de son benzoate étant de 10.000 unités environ ;

— l'hydrate de folliculine ou corps de Marrian ou œstriol, beaucoup moins active, également rencontrée dans les urines de femmes enceintes et dans le placenta, dont l'activité est de 75 à 200 U.S. par mgr. ;

— les trois corps extraits par Girard des urines de juments gravides ;

— la dihydrofolliculine enfin, d'origine ovarienne, dont l'activité serait de 25.000 U.S. par mgr., celle de son benzoate étant de 12.500 U.S.

Ce qui caractérise ces corps, c'est leur activité œstrogène

à des doses voisinant parfois le millième de milligramme. Cette activité œstrogène appartient d'ailleurs à d'autres substances que les dérivés phénanthréniques, comme le dipropylbenzanthracénediol et d'autres substances non phénanthracéniques (Dodds et Cook, Polonowski).

Il y a loin de ces notions nouvelles à la conception initiale des hormones entités chimiques spécifiques, telles que les concevaient Bayliss et Starling, ainsi que Gley. On en arrive ainsi à la notion d'hormone propriété physiologique. La notion de spécificité n'en est pas pour cela ébranlée, du fait de la constatation d'autres substances ayant les mêmes effets que les corps naturels. Le fait d'extraire par de nombreuses opérations ces corps des urines ne permet pas, d'autre part, de conclure à l'existence dans les gonades ou le milieu intérieur des substances ainsi obtenues. Nous ne savons pas quelle correspondance existe entre le produit endocrinien tel qu'il naît dans la glande, les hormones extraites de cette glande stabilisée et les hormones extraites des urines. D'ailleurs, nous le verrons, la folliculine n'est pas produite exclusivement par l'ovaire où ses éléments producteurs paraissent être les cellules de la thèque interne (Aschheim et Zondek, Moricard), plutôt que celles de la granulosa ; mais elle peut l'être également par le corps jaune et par le placenta, pour ne parler que des tissus endocriniens avérés. On admet sans preuves certaines que l'œstradiol est formé par l'ovaire alors que l'œstrone serait au moins en plus grande quantité que l'œstradiol sécrétée par le placenta.

Ce qui importe en fait dans l'hormonothérapie (ou ce qu'on est convenu d'appeler ainsi à l'heure actuelle), ce n'est pas tant la spécificité de la folliculine employée que son activité. Qu'importe l'origine de la substance ou sa nature, c'est son effet sur le terrain réactionnel, sur les organes effecteurs qui est spécifique. C'est par rapport à cet effet sur les organes sur lesquels elle exerce son action que la folliculine reste une hormone spécifique.

Au cours de notre pratique, nous avons employé exclusivement la dihydrofolliculine sous forme de benzoate de dihy-

drofolliculine qu'on trouve dans le commerce en solution huileuse contenant par cc. 250, 1.000, 10.000 ou 50.000 U.I., soit 0,025 mgr., 0,1 mgr., 1 mgr. et 5 mgr. Ainsi peut-on avec facilité injecter des doses allant de 50 à 100 unités jusqu'à 50.000 et davantage si c'est nécessaire. Nous avons utilisé également dans certains cas une solution de dihydrofolliculine à prendre *per os*, solution qui contient 10.000 unités ou 1 mgr. pour 10 cc.; nous nous sommes servi également en applications locales d'une pommade, dont la destination initiale était d'ailleurs tout à fait autre (destinée à traiter l'hypertrichose de la femme), pommade renfermant 250 U.I. par gramme d'excipient, donc assez fortement concentrée.

Notons que le benzoate de dihydrofolliculine en injections présente l'avantage d'une action beaucoup plus prolongée du fait de sa faible solubilité en milieu aqueux. L'organisme le reprend peu à peu dans son véhicule huileux et sa mise en circulation est ainsi, au moins en principe, relativement lente et progressive. Mais surtout, avant de pouvoir être utilisé par les tissus, ce benzoate de dihydrofolliculine doit être saponifié : la molécule est sectionnée en acide benzoïque qui se détache et dihydrofolliculine qui est libérée progressivement. Ainsi est réalisée dans la mesure du possible une imprégnation relativement douce et prolongée se rapprochant de l'état physiologique.

II. — LA LUTEINE OU PROGESTERINE

La nature endocrinienne du corps jaune a été démontrée par Ancel et Bouin. Weishert, en 1928, prépara un extrait aqueux de corps jaune dont l'activité était incontestable et Corner et Allen, en 1929, démontrèrent son action sur la nutrition et l'implantation de l'œuf. En même temps, Brouha et Simonnet confirmaient la notion apportée par Weishert de la nécessité, pour obtenir un effet sur le tractus génital, de faire précéder l'action de l'hormone du corps jaune par celle de la folliculine. Les travaux physiologiques de Hisaw (1930) ont montré l'action inhibitrice de cette hormone sur le muscle utérin.

Mais ce n'est qu'en 1935 que presque simultanément la progestérone fut obtenue à l'état cristallisé par Butenandt, puis par Fels et Slotta en Allemagne, Hartmann en Suisse, Allen et Wintersteiner aux Etats-Unis, Penau en France. C'est une dicétone non saturée, de formule brute $C^{21}H^{30}O^2$, qui possède intact le noyau tétracyclique du cholestérol dont elle dérive. On en connaît deux formes, qui sont en réalité les aspects cristallographiques différents d'une même substance.

L'extraction de la progestérone à partir du corps jaune est très onéreuse, mais sa synthèse devait bientôt être réalisée (Bulenandt et Fernholz). Cette synthèse fut obtenue à partir de nombreuses substances :

— à partir d'une substance physiologiquement inactive, le prégnandiol, qu'on trouve dans l'urine des femmes enceintes et qui semble la forme d'élimination combinée à l'acide glycuronique de l'hormone du corps jaune (Venning et Browne);

— à partir d'un stérol végétal extrait de la graine de soja, le stigmastérol ;

— enfin, dans la suite, Girard obtint la progestérone à partir du cholestérol lui-même, substance beaucoup moins coûteuse.

L'hormone synthétique a la même action sur l'utérus de la femme castrée que l'hormone extractive (Kauffmann). Notons que le corps jaune, comme l'a montré Butenandt, contient une série de dérivés de la progestérone, ne différant que par stéréo-positions mais ne possédant à aucun degré son action (alloprégnenolon, prégnandiol, alloprégnandiol). L'hormone lutéinique est en effet, au contraire de la folliculine, la plus spécifique des hormones génitales. Elle rentre strictement dans les canons des conceptions primitives des hormones substances chimiques spécifiques. La plus légère modification dans sa formule la rend absolument inactive.

La progestérone existe dans le commerce sous deux formes : une forme extractive et une forme synthétique, dosée en mgr. et dont l'avantage réside essentiellement dans sa production possible avec un prix de revient infiniment moins

dre. L'U. I. correspond à 1 mgr. d'hormone pure. Il existe une unité physiologique, l'U.L. de Corner et Allen, qui est la plus petite quantité de progestérone qui, administrée en cinq fois cinq jours de suite provoque au sixième jour chez une lapine adulte castrée de 3 à 4 kg., après le rut déclenché par la folliculine, une prolifération endométriale identique à celle constatée au huitième jour de la grossesse.

Quelle est la quantité de progestérone nécessaire pour neutraliser une molécule de folliculine ? Courrier, étudiant quantitativement l'antagonisme de ces deux hormones cristallisées, a constaté qu'il fallait 32 molécules de progestérone pour neutraliser, sur l'utérus de la lapine castrée, une molécule de folliculine. Il semble d'ailleurs que ces écarts ne soient pas les mêmes dans la clinique humaine (Guy-Laroche).

Comme la folliculine, la progestérone injectée en quantité élevée peut freiner l'hypophyse, et ce résultat a pu être obtenu dans un but thérapeutique chez la femme ménopausée par Guy-Laroche, Simonnet et Bonpart, qui ont constaté parallèlement la diminution du taux de l'hormone gonadotrope éliminée dans l'urine.

Quant aux doses de progestérone à employer dans la thérapeutique, il semble qu'elles puissent être d'emblée plus élevées que celles utilisées au cours des traitements par la folliculine et qu'on puisse facilement injecter pour commencer des doses de 2 à 5 mgr.

III. — HORMONES HYPOPHYSAIRES GONADO-STIMULANTES ET PROLANS

Comme l'a écrit Collip, il est impossible d'affirmer avec un certain degré de certitude le nombre de principes actifs élaborés par le lobe antérieur de l'hypophyse. Même lorsque des effets physiologiques spécifiques sont produits par certains extraits, il faut toujours garder à l'esprit l'idée que les processus extractifs ont pu altérer l'hormone ou les hormones naturelles, et qu'ils ont pu produire des artéfacts ayant

des propriétés hormonales, mais ne représentant pas nécessairement des substances libérées normalement par la glande *in situ*. Le biologiste qui essaie de purifier les principes actifs des glandes endocrines est dans la nécessité d'utiliser des réactifs variés et, même lorsque ceux-ci sont des produits plus ou moins inertes, il ne peut pas être sûr que le produit final obtenu représente le principe actif tel qu'il existe et fonctionne chez l'animal vivant.

Depuis 1928 et la découverte dans les urines de femme enceinte des principes gonadotropes par Ascheim et Zondek, les auteurs se sont divisés en plusieurs groupes quand il s'est agi d'interpréter les résultats de l'étude expérimentale de l'hypophyse dans la vie génitale. Alors que certains auteurs admettent trois et même quatre hormones de l'hypophyse, d'autres, à la suite d'Ascheim et Zondek, et c'est à ce groupe que se rattachent la plupart, en reconnaissent deux, les hormones gonadotropes A et B. Cette question s'est d'ailleurs trouvée compliquée du fait de l'existence de substances gonadotropes des urines de femmes enceintes, les prolans, dont on a discuté l'origine placentaire ou bien hypophysaire.

La dualité des hormones gonadotropes hypophysaires repose actuellement sur plusieurs faits essentiels que nous allons rapidement exposer et dont nous discuterons ensuite la valeur. Brindeau et M. et H. Hinglais, Léonard et Smith, Evans ont montré de façon indéniable que certaines urines de femmes castrées ou ménopausées semblaient ne contenir que le principe folliculino-stimulant A alors que les urines de certaines femmes atteintes de môle hydatiforme ne renfermaient que du prolan B. Mais surtout Fevold, Hisaw et Léonard en 1931 ont cru séparer par la pyridine, dans les extraits totaux de préhypophyse, une hormone de stimulation folliculaire et une hormone lutéinisante. La première serait hydrosoluble et la deuxième presque insoluble dans l'eau. La gonadostimuline B serait sans action sur l'animal infantile qui n'aurait reçu au préalable des injections de principe A (Fevold et Hisaw, Hellbaum et Hertz), le cycle ovarien normal réclamant pour ces auteurs l'action conju-

guée et successive des deux principes A et B, aussi bien pour A que pour B.

Il est à noter toutefois que même dans les extraits les plus purs d'hormone A existe une certaine quantité d'hormone B et que les extraits très purifiés apparaissent pratiquement sans action à défaut d'une certaine quantité d'hormone B, la formule du mélange actif variant d'ailleurs avec l'espèce. Ces ordres de faits s'appliquent aussi bien à l'hormone B qu'à l'hormone A.

Les substances gonadotropes de l'urine seraient également au nombre de deux. Le prolan qu'on trouve dans les urines de femmes castrées ou ménopausées, dans les cas de grossesse ou de néoplasme ou même dans les urines normales, a peut-être selon les cas une origine double : origine hypophysaire, et son identité avec la gonadostimuline A paraît alors probable ; origine placentaire, et c'est un fait certain au moins dans la grossesse. C'est à cette seule origine placentaire d'ailleurs que doit être rapporté le prolan B qui n'existe dans le sang et les urines que chez les femmes enceintes ou atteintes de môle hydatiforme (Philip, Collin, Aron).

Y a-t-il identité entre prolans et gonadostimulines hypophysaires ? On pense généralement qu'ils sont différents (Reichert et ses collaborateurs). Leurs effets expérimentaux ne coïncident pas exactement. Il semble en particulier que le prolan, pour agir avec efficacité, ait besoin d'être activé par le lobe antérieur de l'hypophyse. Cette activation est extrêmement marquée, tellement qu'Evans, après avoir cru qu'il s'agissait d'un effet de l'hormone de croissance, a rapporté cette action à l'activité d'une hormone spéciale, dite facteur synergique. Ce facteur synergique reste pour la plupart des auteurs très problématique. Fevold et Hisaw expliquent cet « augmentation effect » comme relevant seulement de la gonadostimuline A de l'hypophyse ; le prolan est pour eux un mélange de substances A et B où la teneur en B est très supérieure à la teneur en A ; de ce fait l'injection de ce produit ne pourrait donner de résultat net que s'il est équilibré au préalable. De toute façon, la nature des hor-

mones gonadotropes et des prolans ne doit pas être absolument identique, car Collip a montré que chez l'animal les anti-hormones des hormones hypophysaires, par exemple, n'empêchaient pas l'action du prolan et que les anti-hormones du prolan n'empêchaient pas l'action des hormones hypophysaires ; les réactions d'immunité de ces deux groupes d'hormones sont donc rigoureusement spécifiques.

Toutes ces questions sont en fait loin d'apparaître comme réglées. C'est pourquoi Maranon, plutôt que de parler d'hormones hypophysaires, parle d'activités hypophysaires, dans l'impossibilité où l'on se trouve d'affirmer qu'à chacune des actions corresponde une hormone distincte. Aucune hormone hypophysaire rigoureusement pure n'a pu être obtenue à l'heure actuelle ; on possède seulement des extraits relativement purifiés et qualifiés hormones du fait d'une action dominante (action gonadotrope, action thyroïdienne, action somatotrope, etc...). Tous ces principes semblent être de nature protéique, polypeptidique ou bien ils sont si intimement liés à ce support qu'ils ne peuvent en être séparés. Leur multiplicité repose avant tout sur leur obtention par des méthodes variées : les extraits acides sont très fortement folliculo-stimulants alors que les extraits alcalins sont très lutéinisants. Des pH différents sont-ils suffisants pour expliquer la prédominance respective de chacune des hormones dans ces extraits ? Aron considère la dualité des hormones gonadotropes comme non consacrée ; il pense que l'hormone gonadotrope, différente de l'hormone thyroïdienne, par conjugaison avec celle-ci, donne peut-être l'hormone somatotrope. Il estime également avec Courrier que les effets folliculo-maturants et lutéinisants s'obtiennent aussi bien avec l'un qu'avec l'autre des extraits considérés comme spécifiques, à condition d'injecter des doses appropriées et d'utiliser des animaux physiologiquement prédisposés à donner l'une ou l'autre des deux réponses.

Riddle et ses collaborateurs ont montré que l'étude systématique des hormones hypophysaires les plus pures quant à leur action gonadotrope, thyroïdienne, galactogène et calo-

rique chez le pigeon, aboutissait à constater que ces produits n'étaient que des mélanges en proportions variées de substances donnant les effets précités. C'est ainsi que l'hormone thyroïdienne du laboratoire de Collip contient de l'hormone gonadotrope et des traces de prolactine ; l'hormone lutéinisante d'Hisaw et son hormone folliculo-maturatrice ont les mêmes effets stimulants sur les testicules du pigeon et contiennent toutes deux de grandes quantités d'hormone thyroïdienne. De ces expériences Riddle tire la conclusion qu'il n'existe qu'une hormone hypophysaire à activité plurivalente, peut-être un mélange d'agents divers juxtaposant leurs actions, exerçant les uns sur les autres des activités intensifiantes ou neutralisantes suivant leurs proportions réciproques, suivant l'action des hormones des autres glandes endocrines dont la sécrétion hypophysaire a excité la sécrétion. Des éventualités très différentes d'atténuation, de neutralisation et de renversement des effets des extraits hypophysaires ont été obtenus expérimentalement par Riddle : l'action de croissance de l'hormone somatotrope a pu être annihilée puis inversée par des doses de plus en plus élevées d'hormone thyroïdienne. Or cet antagonisme n'est peut-être qu'apparent. Mac Dowell et Laanes ont obtenu chez des souris naines l'effet inverse par le même procédé. Ainsi apparaît l'importance considérable du terrain dans la réponse donnée à un même extrait, terrain qui est conditionné par l'équilibre endocrinien de l'individu. Selon l'âge, le sexe, l'état d'équilibre, les greffes hypophysaires, dont l'action ne dépend pas du donneur, aboutissent à des actions différentes, dépendant donc uniquement de l'état du receveur. Il en est de même pour l'emploi des extraits. Selon l'état du receveur, c'est telle ou telle hormone qui est utilisée. L'esprit ne peut manquer de s'insurger en effet contre la production par les deux seuls types de cellules hypophysaires d'une trop grande variété d'hormones, bien que Gley ait fait remarquer la multiplicité des fonctions dévolues au type unique des cellules hépatiques. Pour Rémy Collin, il semble plus logique que telle partie de la glande fabrique un produit poly-

valent dont telle ou telle fonction peut être activée dans certaines circonstances, ce qui correspond à la séparation d'espèces chimiques à partir d'une molécule plus grosse dont certaines liaisons sont labiles. Ces produits complexes les chimistes les découpent en fractions qu'ils individualisent sous le nom d'hormones. Il est probable, écrit Collin, que les humeurs, le système nerveux renferment des produits endocriniens polyhormonogènes qui donnent lieu à des effets hormonaux quand certaines conditions se trouvent réalisées, notamment dans le milieu intérieur et au niveau des organes effecteurs. Tous les endocrinologistes ont présente à l'esprit la notion de l'activation de la progestérone par la folliculine par exemple. Les effets hormonaux ne sont pas inconditionnels, mais représentent un moment critique du transit et des transformations des produits endocriniens de l'organisme. Jores s'est même demandé si l'hypophyse ne fabriquait pas une préhormone, complexe chimique à potentialités multiples auquel l'action du système nerveux conférerait suivant les besoins de l'organisme la propriété d'être actuellement ceci ou cela.

La question de la sécrétion hypophysaire reste donc loin d'être résolue. Le taux d'absorption des hormones gonadotropes injectées influe d'autre part sur leur action. C'est probablement par action sur les tissus à l'endroit de l'injection que Maxwell en ajoutant du sulfate de zinc à un extrait non fractionné obtient une stimulation folliculaire pure.

Ainsi existe-t-il une multiplicité d'hormones hypophysaires et d'hormones gonadotropes en particulier, ou bien doit-on envisager l'existence d'un produit unique à activités multiples ? C'est à cette dernière conception que se rattache Moricard qui donne le nom de « mitosine » à ce produit, du fait de son action stimulante sur la karyokinèse des cellules, sur leur multiplication, sur l'activation de leurs fonctions (qu'il s'agisse des cellules séminales ou somatiques), action dont il fait la base des multiples activités apparentes de l'hypophyse.

Ceci dit il paraît un peu osé d'envisager une thérapeutique endocrinienne par les hormones gonadotropes. Cependant nous avons été amené à les introduire à diverses reprises dans le traitement de nos eczémateuses. Il est incontestable que cette entreprise ne partait pas toujours d'idées très précises, ou plus exactement qu'elle laissait trop planer un doute sur ses possibilités. Il n'en est pas moins vrai, et notre expérience le prouve, que ces hormones ont une activité incontestable et que leur emploi a été pour nous souvent utile et parfois nécessaire.

Nous n'avions pas, au moins en France dans le commerce, lorsque nous avons effectué nos recherches initiales, d'hormones gonadotropes d'extraction hypophysaire dont le prix de revient est d'ailleurs élevé. Il existe actuellement un produit français de cet ordre commercialisé. Nous avons utilisé :

— en premier lieu, et parce que la première mise à notre disposition, une hormone gonadotrope d'extraction urinaire obtenue par précipitation par l'acide benzoïque (Funk), à action polyvalente déclenchant à la fois le développement folliculaire, la maturation des ovocytes et la formation du corps jaune de l'ovaire chez la souris impubère, cette dernière action lutéinisante apparaissant cependant comme prédominante. Nous injections des doses de 20 unités tous les deux ou trois jours en injections intra-musculaires. Nous n'avons pas eu besoin d'utiliser les doses supérieures de 100 unités également mises à notre disposition ;

— dans la suite nous avons utilisé également une substance gonadotrope dont l'existence a été mise en évidence par Cole et Hart dans le sérum de jument gravide, substance introduite à ce moment dans le commerce. Cette hormone sérique paraît agir plus spécialement sur le développement folliculaire, cet effet étant conditionné d'ailleurs avant tout par l'âge des animaux injectés (Moricard). Cette action folliculo-stimulante est beaucoup plus nette que celle de l'extrait urinaire et elle a permis à Moricard de déterminer le déve-

loppement folliculaire au niveau de greffes ovariennes chez la femme. Cette substance gonadotrope se présente en ampoules dosées à 40 unités Evans (environ 160 U.S.) à injecter également par voie sous-cutanée ou de préférence intra-musculaire.

OBSERVATIONS

OBS. 1. — Mme H., sans profession, 31 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 6 ans. La première année, prise des mains et des avant-bras. Légère amélioration par un régime et un traitement hépatique, mais pendant 4 ans cependant, persistance avec des hauts et des bas. Deux séries d'auto-hémothérapie, il y a un an, n'amènent aucune sédation et même une poussée d'eczéma de la face se produit au cours de la deuxième série. En mars 1935, disparition jusqu'à septembre 1935, où l'eczéma reparait aux mains et aux avant-bras. Récemment, poussée avec éruption sur la face déclenchée par la prise de pensée sauvage.

Cet eczéma est influencé par l'eau, mais très peu. Il augmente avant les règles et régresse après.

Antécédents héréditaires. — Rien dans la famille qu'une mère migraineuse dont les crises surviennent tous les mois depuis sa ménopause.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Réglée à 15 ans, tous les 28 jours pendant 2 jours, où elle salit à peine une serviette, sans douleurs, ni gonflement des seins, ni bouffées de chaleur. Poussée d'eczéma avant les règles ; beaucoup moins d'eczéma si elles sont plus abondantes, ce qui a été le cas pendant la disparition de l'eczéma pendant quelques mois en 1935. Influence très nette également à ce moment sur la nervosité extrême de la malade.

Une grossesse n'a pas fait disparaître l'eczéma, tout au plus a-t-il été moins intense à ce moment.

2) *Autres antécédents* : Rien au point de vue digestif. Depuis longtemps, extrêmement nerveuse, coléreuse, pleure facilement ; depuis 3 ans et la mort de son père, anxiété extrême, neurasthénie, insomnie.

Examen. — Normale, sauf pouls à 100. T. A. à 16-9,5. Pas d'augmentation du corps thyroïde.

Folliculine sanguine : 30 U.R.

Traitement. — Par 5.000, puis 10.000 U.I par semaine, en 4 injections, amélioration des règles plus abondantes (4 jours) et de l'eczéma.

On essaie 50.000 U.I. par semaine : pendant 4 jours, prurit très exagéré, puis amélioration de l'eczéma des mains.

On reprend les injections de 10.000 U.I. par semaine, qui donnent une amélioration des signes physiques et fonctionnels : règles beaucoup plus abondantes, malade beaucoup plus calme, régression presque complète du prurit et de l'éruption. Mais la durée d'action de chaque injection est de 6 jours au maximum : reprise la veille du 7^e jour. Par ailleurs, difficulté de la courbe d'étalement de l'élimination, car il y a le jour même de l'injection une très légère poussée.

Conclusion. — Hypofolliculinémie.

Assez bon résultat du traitement par la folliculine (10.000 U. I. par semaine en une injection), action 6 jours. Petite poussée le premier jour.

Obs. 2. — Mme M..., ménagère, 33 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 4 ans et demi. En décembre 1930, émotion violente et brûlure de la main droite plongée dans le vitriol (son enfant a fait une chute dedans). Cinq mois après, en mai 1931, apparaît l'eczéma. Un mois après, elle est enceinte et au troisième mois fait une fausse couche. L'eczéma persistant au début, a disparu à la fin et reparait après l'avortement. Depuis cette époque, poussées très marquées au dos des deux mains, où existe un eczéma du type subaigu. Deux poussées, dont une récente à la face.

Cet eczéma est exagéré en hiver, par l'eau et surtout dans les 7 à 10 jours avant les règles.

La malade a travaillé dans la colle, mais a cessé depuis un an, sans modification dans l'évolution de sa dermatose.

Antécédents héréditaires. — Père et mère morts de tuberculose pulmonaire. Pas de diathèse familiale. Mari bien portant. Trois enfants, dont l'aîné a fait une crise d'urticaire.

Antécédents personnels. — 1) *Diathésiques* : Urticaire apparue vers 15 ans, qui a cessé 2 ou 3 ans avant l'eczéma. Vers cette époque sont apparues des migraines (du côté gauche, avec nausées, troubles visuels, souvent dans la semaine avant les règles, mais n'apparaissant pas lors de toutes les règles. 2) *Génitales* : Régliée à 15 ans et depuis irrégulièrement tous les 26 à 32 jours pendant une journée et encore très peu abondamment. Avant les règles, exagération très marquée de l'eczéma, souvent migraine avec

pâleur, douleurs lombo-abdominales. Certains mois, gonflement des seins (date imprécisée).

Une fausse-couche. Trois grossesses avec vomissements pendant 6 mois à chaque fois (avant l'eczéma). 3) *Antécédents divers* : Parfois digestion lente avec somnolence, ballonnement, état saburral. Constipation.

Coléreuse et très nerveuse.

Examen. — Normal. T. A. à 15-10.

Folliculine sanguine. — Moins de 30 U.R.

Traitement. — 10.000 U.I en une injection par semaine amenant au bout de 4 injections une amélioration très marquée de l'eczéma et des règles qui durent 3 jours.

Le traitement par 50.000 U.I. amène la disparition pratiquement totale de l'eczéma.

Reprise à 10.000 U.I. : léger retour de l'eczéma ; les règles restent améliorées.

Reprise à 50.000 U.I. par semaine : disparition de l'eczéma et amélioration persistante des règles.

Conclusion. — Hypofolliculinémie.

Guérison par la folliculine à raison de 50.000 U.I. par semaine. Bon résultat.

OBS. 3. — Mme V..., sans profession, 26 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 2,5 ans, survenu 2,5 mois après une grossesse. Depuis, n'a jamais disparu que chaque année complètement pendant un séjour d'un mois à la mer. Existe de façon constante aux mains, avant-bras, plis du coude. A existé aux membres inférieurs. Depuis un mois, pendant un séjour à la campagne, poussée marquée à la face.

Non exagéré ou très passagèrement par l'eau. Rôle nul du vin, de l'alcool.

Poussée 8 jours avant et pendant les règles. Sédation nette après.

Les différents traitements (Euphoril, Emgé, auto-hémothérapie) ont été sans action.

Antécédents héréditaires. — Grand'mère maternelle et frère eczémateux.

Antécédents personnels. — 1) *Diathésiques* : Migraines avant les règles (2 jours), cessant avec les règles, depuis très longtemps.

2) *Génitaux* : Réglée à 15 ans et depuis, jamais régulièrement : longtemps tous les 2 mois ; 5 mois régulièrement, il y a 4 ans après son mariage, jusqu'à ce qu'elle soit enceinte ; depuis son accouchement, tous les 32 ou 34 jours. Règles durant 8 à 10 jours, très abondantes les deux premiers jours, puis modérées avec dou-

leurs intenses et vomissements 2 jours avant ; douleurs à gauche souvent entre temps (date imprécisée).

Une seule grossesse juste avant l'eczéma.

Depuis l'enfance, pertes blanches abondantes, ayant diminué avec le mariage.

3) *Antécédents divers* : Digestions lentes. Coléreuse, pleure facilement, exagération de la nervosité depuis l'eczéma.

Examen. — Absolument normal.

Folliculine sanguine. — Du fait de l'impossibilité de connaître la date des règles, le dosage n'a pu être pratiqué.

Traitement. — D'abord 100, puis 200 U.I. tous les 2 jours : aucun résultat.

300 U.I. Une unique injection déclenche une poussée très nette.

La malade est alors mise à l'extrait de corps jaune (2 ampoules par injection tous les 2 jours) : diminution du retard des règles, pas de troubles avant les règles comme auparavant ; au bout d'un mois, disparition totale de l'eczéma pour la première fois depuis 2,5 ans.

La malade ayant arrêté le traitement pendant un mois : reprise.

Le traitement par l'extrait de corps jaune de nouveau entrepris pendant 15 jours par mois amène la disparition définitive de l'eczéma.

Conclusions. — Hyperfolliculinémie ou peut-être plus probablement hypolutéinémie.

Traitement par l'extrait de corps jaune Choay (2 ampoules à 0 gr. 10).

Très bon résultat.

Obs. 4. — Mlle C..., ouvrière, 18 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 6 mois, peu inflammatoire, siégeant aux mains et aux avant-bras, non modifié par le régime, par les traitements externes (Ichtyol, nitrate et goudron), par un arrêt du travail pendant 15 jours (laines teintées), par les contacts avec l'eau.

Poussée très nette (prurit et éruption) pendant les règles, pas avant.

Antécédents personnels. — 1) *Diathésiques* : Quelques rares migraines peu intenses, mais typiques.

2) *Génitaux* : Régée à 13 ans et, depuis, tous les 24, 25 jours pendant 3 à 4 jours, peu abondamment chaque jour, avec douleurs pelviennes pendant ces règles.

3) *Antécédents divers* : Nuls en dehors d'une tendance à la colère et aux larmes. Aspect un peu hostile.

Examen. — Normal, sauf cæcum douloureux et spasmé. Stomatite pultacée au niveau des molaires inférieures gauches. T. A. à 13,5-6.

Folliculine sanguine. — Moins de 30 U.R. par litre.

Traitement. — 10.000 U.I. par semaine en une injection apportent une amélioration nette, mais qui ne dure que 5 jours sur 7.

Une injection de 10.000 U.I. tous les 5 jours amène le nettoyage de l'eczéma et après deux mois, des règles plus abondantes et durant 5 jours.

Un essai avec 50.000 U.I. entraîne une reprise de l'E. en même temps qu'un syndrome d'hyperfolliculinémie avec tension douloureuse des seins, hypersécrétion utérine, retard des règles de 15 jours (la malade se croit enceinte). Après repos de 15 jours, reprise du traitement à raison de 10.000 U.I. tous les 5 jours, avec les mêmes bons résultats que la première fois.

Conclusion. — Hypofolliculinémie.

Accidents d'hyperfolliculinémie par injection de 50.000 U.I. Une injection de 10.000 U.I. tous les 5 jours (durée de l'action) amène le nettoyage de l'eczéma et l'amélioration des règles.

Bon résultat.

OBS. 5. — Mme C., 30 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de la première enfance. Siégeait aux 2 pouces, au cou, aux genoux. En 1933, disparition pendant 2 années, où existent des migraines avant et pendant les règles. Réapparition de l'eczéma en septembre 1935, beaucoup plus intense et étendu qu'auparavant (cou, thorax, membres supérieurs et inférieurs).

La puberté n'a pas modifié l'eczéma. Pas d'influence de la grossesse. Lors des dernières règles, moins abondantes, poussée manifeste 2 à 3 jours avant.

Exagération par l'alimentation (crustacés).

Antécédents héréditaires. — Grand'mère paternelle eczémateuse. Mère migraineuse. Un fils de 6 ans bien portant.

Antécédents personnels. — 1) *Diathésiques* : Migraines avant les règles et pendant, les 2 années où pas d'eczéma.

2) *Génitaux* : Régée à 15 ans tous les 26-30 jours pendant 4 jours, très peu abondamment chaque jour. Dernières règles moins abondantes ; poussée d'eczéma intense pendant les deux jours précédents.

Rien d'autre à signaler.

3) *Antécédents divers* : Pituites matinales ayant régressé depuis qu'elle suit un régime sans boissons.

Examen. — Tendance à l'embonpoint. T. A. : 14,5-9.

Folliculine dans le sang : 30 U.R.

Traitement. — 10.000 U.I. en une injection par semaine n'amènent guère de modification. 50.000 U.I. amènent une amélioration extrêmement rapide en 24 heures pendant 6 jours. Pour la première fois, la malade a pu manger du poisson sans faire de poussée, ce qu'elle n'avait pu faire depuis des années. Après une nouvelle injection de 10.000 U.I., légère reprise. Nouvelle injection de 50.000 U.I. amenant presque la disparition de l'eczéma. La répétition de cette dose de 50.000 U.I. au bout d'une semaine déclenche, 24 heures après l'injection, une poussée généralisée extrêmement intense d'eczéma. La question se pose : hyperfolliculinémie, blocage hypophysaire ?

Nous mettons la malade à l'hormone gonadotrope urinaire : 20 U.I. tous les 2 jours, 8 jours après la dernière injection de folliculine. Dès la deuxième injection, amélioration très nette du prurit et de l'éruption. A la troisième injection : disparition complète du prurit. A la sixième injection, il ne reste plus d'eczéma. L'eczéma a disparu définitivement. Dans la suite, la malade est mise de nouveau à la folliculine et la guérison est maintenue avec 15 à 20.000 U.I. par semaine.

Conclusion. — Hypofolliculinémie.

Guérison par la folliculine (15 à 20.000 U.I.). L'injection de 50.000 U.I. a déterminé une poussée que l'hormone gonadotrope urinaire a fait complètement disparaître. Guérison définitive par la folliculine.

Très bon résultat.

Obs. 6. — Mme D..., employée de bureau, 22 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 7 ans, apparu à 15 ans. D'abord aux mains et aux avant-bras. Diminuait pendant 2 ou 3 mois, l'été. Stationnaire depuis un an, avec poussée sur le front, le cou, les bras, les cuisses depuis 4 mois.

Eczéma non influencé par les différents traitements et par l'auto-hémothérapie en particulier. Exagéré par la chaleur et pendant 2 jours avant les règles.

Antécédents héréditaires. — Une sœur ayant eu un prurigo disparu après son premier enfant.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Réglée à 14 ans et depuis tous les 28 jours, 4 jours, peu abondamment.

Ni grossesse, ni fausse couche.

2) *Antécédents divers* : Nuls. Frilosité très grande.

Examen. — Normal. T. A. : 13,5-8.

Folliculine dans le sang. — Moins de 30 U.R.

Traitement. — 10.000 U.I. de folliculine par semaine entraînent une amélioration très rapide, mais la répétition trop suivie de ces injections entraîne un retard des règles de 3 semaines, une reprise de l'eczéma sur les bras et sur le thorax. On attend le retour des règles, qui durent 5 ou 6 jours et sont plus abondantes. Nouvel essai de 10.000 U.I. par semaine : d'abord aucun résultat, puis reprise de l'eczéma. Essai d'injections de lobe antérieur d'hypophyse : légère diminution de l'eczéma. La malade est alors mise à l'hormone gonadotrope urinaire (20 unités tous les 2 jours). Dès la troisième injection, nettoyage très rapide et disparition bientôt totale de l'eczéma. Depuis la malade a été d'abord entretenue par les injections d'hormone gonadotrope du 10 au 20^e jour du cycle avec, pendant les derniers jours, ingestion de la solution de folliculine à raison de 350 gouttes par jour. Dans un deuxième stade, les injections d'hormone gonadotrope ont pu être supprimées et après tâtonnements, la malade est entretenue avec 100 gouttes de folliculine dans les 10 premiers jours du cycle, 300 gouttes dans les 2 dernières semaines. Actuellement : 75 gouttes les 2 premières semaines et 150 gouttes les 2 autres. La guérison est définitive, mais l'arrêt du traitement entraîne la réapparition de l'eczéma.

Conclusion. — Hypolliculinémie.

Accidents d'hyperfolliculinémie par quantité trop élevée de folliculine injectée. Mise à l'hormone gonadotrope urinaire : guérison entretenue par l'hormone gonadotrope plus la folliculine par voie buccale, puis par la folliculine seule à dose plus élevée dans les deux dernières semaines du cycle. Possibilité de diminuer progressivement la folliculine ingérée, mais nécessité de la maintenir pour entretenir la guérison.

Tres bon résultat.

Obs. 7. — Mme R..., 30 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 6 ans, survenu au sevrage de sa fille après 16 mois d'allaitement. N'a jamais disparu depuis.

Non influencé par auto-hémothérapie, rate et leurs associations. Une certaine sédation à la campagne. Exagération pendant les règles, non avant.

Antécédents héréditaires. — Grands-parents asthmatiques, de même qu'une fille de 7 ans.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Réglée à 16 ans et depuis, tous les 28 jours pendant 4 jours, avec douleurs la veille.

Trois grossesses. Eczéma survenu à la fin de l'allaitement, après

la première. Pas d'influence des deux autres grossesses (une interrompue à 3 mois).

2) *Antécédents divers.* — Nuls, sauf une légère nervosité.

Examen. — T. A. : 13,5-9, côlon gauche un peu spasme.

Folliculine sanguine. — Moins de 30 U.R.

Traitement. — 10.000 U.I. de folliculine par semaine entraînant au bout de 2 mois une amélioration de l'eczéma. Mais perd 2 fois dans le mois. Le troisième mois, retard des règles de 7 jours. Ignorant ces troubles cependant très évocateurs, nous injectons une fois 50.000 U.I. : poussée très nette. Vers la fin de la semaine qui suit cette injection, sédation nettement marquée. Nous reprenons le traitement à raison de 1.000 U.I. tous les 4 jours : amélioration très nette cette fois. Mais la malade est obligée de quitter Paris et n'a plus été suivie.

Conclusion. — Hypofolliculinémie.

Accidents d'hyperfolliculinémie par les doses trop élevées de folliculine. Des doses plus faibles amènent une amélioration nette, mais conclusion impossible, car malade suivie insuffisamment.

Résultat douteux.

OBS. 8. — Mlle Le G..., femme de chambre, 24 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant d'un an (février 1935), ayant siégé longtemps seulement au dos des mains où existent plusieurs placards nummulaires extrêmement fixes. Extension depuis 3 semaines : prise de la face antérieure des avant-bras et des doigts.

Jamais de rémission, sauf pendant un mois, à la suite d'un traitement de furonculose par l'anatoxine, donnant une température à 39° avec vomissements et malaise général.

Pratiquement, pas de modification par l'eau. Exagération par le café, le vin, l'alcool, par les contrariétés, enfin par les applications de goudron.

Les règles amenaient une sédation passagère jusqu'il y a un mois. Lors des dernières, plutôt moins abondantes, s'est produite l'extension actuelle survenue la veille et pendant les règles.

Antécédents héréditaires. — Mère migraineuse.

Antécédents personnels. — 1) *Diathésiques* : Migraines depuis 18 mois, typiques.

2) *Génitaux* : Réglée entre 16 et 17 ans. Les 3 premiers mois régulièrement, puis cessation pendant 9 mois. Depuis, toujours très mal réglée : tous les 15 jours, ou tous les 2 mois, ou tous les mois ; parfois 2 jours, parfois 5, peu abondamment, avec douleurs avant les règles, sauf lors des dernières, où s'est produite la poussée d'eczéma.

Grossesse de 4 mois terminée par une fausse couche provoquée. Pas d'action sur l'eczéma.

3) *Antécédents divers* : Très impressionnable. Frilosité et sudation marquée. A perdu sa place à cause de son eczéma.

Examen. — Corde colique gauche. T. A. à 13,5-9.

Folliculine dans le sang. — Moins de 30 U.R.

Traitement. — 10.000 U.I. sans action. 50.000 U.I. amènent une sédation, puis pratiquement la disparition de l'eczéma, l'action étant maintenue pendant 10 jours environ (parfois quelques vésicules reparaissent le dernier jour).

Après 3 mois, nécessité de baisser les doses : 20.000 U.I. L'amélioration reste définitive pendant 2 ans, sauf des reprises pendant les absences plus ou moins prolongées de la malade, qui ne peut alors recevoir de traitement. Un essai d'hormone gonadotrope sérique est mal supporté (douleurs locales intenses). Le traitement par la folliculine est poursuivi.

Conclusion. — Hypofolliculinémie pratiquement guérie par 50.000 U.I. tous les 10 jours. Abaissement à 20.000 après 3 mois. Bon résultat.

OBS. 9. — Mlle Br..., sertisseuse, 14 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 6 mois. Début à la paume de la main droite et entre les doigts à gauche, puis extension aux 3 faces des mains et aux poignets.

Exagération par l'alcool iodé. Autres renseignements impossibles à obtenir.

Antécédents personnels. — Jamais malade. Régée à 13 ans, soit il y a un an. Règles irrégulières, avec souvent retard de 15 jours, durant 4-5 jours ou à peine existantes. Douleurs pelviennes la veille.

Examen. — Aspect chétif. Maigre, de petite taille. Grosse tête avec front énorme. Cheveux fins, vénitiens. T. A. 14-9. Côlon gauche spasmé.

Folliculine dans le sang. — Moins de 30 U.R.

Traitement. — Essai de la pommade à la folliculine : sédation très nette (les pommades habituelles n'avaient rien fait). Essai d'une injection de 10.000 U.I. : poussée ; 100 U.I. intra-dermiques : amélioration ; 150 U.I. tous les 2 jours : disparition.

Conclusion. — Hypofolliculinémie légère. Amélioration par la pommade à la folliculine. Disparition par petites doses répétées et rapprochées de folliculine intra-dermique. Bon résultat.

OBS. 10. — Mme C..., concierge, 30 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 6 ans sur les mains

et les avant-bras, très diminué à la campagne, amélioré légèrement en hiver, très exagéré pendant la semaine avant les règles.

Antécédents héréditaires. — Mère eczémateuse après la ménopause.

Antécédents personnels. — Très nerveuse, pleure facilement.

Réglée à 14 ans, depuis tous les 24 à 25 jours, 4 à 5 jours, abondamment les deux premiers jours. Pertes blanches la semaine avant les règles. Douleurs parfois intenses vers le quinzième jour du cycle.

Quatre grossesses. L'eczéma étant survenu 10 mois après la deuxième (allaitement pendant 2 mois seulement).

Examen. — T. A. à 13-9. Toucher vaginal normal.

Folliculine n'a pas été dosée.

Traitement. — 100 U.I. de folliculine tous les 3 jours (intra-dermique) : amélioration très nette en 2 injections, puis disparition complète en 3 semaines. Guérison définitive (peut se livrer à tous les travaux ménagers : eau de javel, encaustique, etc...). Toute interruption du traitement amène le retour de l'eczéma.

Conclusion. — Légère hypofolliculinémie. Guérison par petites doses répétées et rapprochées de folliculine.

Très bon résultat.

Obs. 11. — Mlle D..., vendeuse, 19 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant d'un an, d'abord au coude et à l'avant-bras gauche pendant 5 à 6 mois ; depuis, atteinte également des poignets.

Antécédents héréditaires. — Grand-père asthmatique.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Réglée à 15 ans avec douleurs lombo-abdominales pendant 3 ans auparavant. Jusqu'à 17 ans, réglée normalement et régulièrement. Depuis 2 ans : règles irrégulières tous les 26 à 32 jours, beaucoup moins abondantes, avec douleurs le premier jour.

2) *Antécédents divers.* — Appendicectomie il y a 3 ans. Nerveuse, pleure facilement, frileuse, ne transpire jamais, même l'été.

Examen. — Déficience intellectuelle (apprenait mal à l'école). Cyanose des extrémités. Pouls à 55-60. T. A. à 13-8.

Folliculine dans le sang : non dosée.

Traitement. — Folliculine intra-dermique : 50 U.I. ne donnent aucun résultat ; 150 U.I. tous les deux jours : amélioration en 2 injections, disparition en une semaine. Un arrêt de 15 jours entraîne le retour à l'état antérieur. Reprise du traitement : disparition de l'eczéma.

Conclusion. — Hypofolliculinie légère. Très bon résultat par petites quantités de folliculine intra-dermique répétées.

OBS. 12. — Mme M..., 27 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 10 ans, d'abord léger, au poignet seulement. En 1930, poussée au cours d'une série d'auto-hémothérapie : envahissement des 2 mains. Depuis 3 mois, poussée sur les avant-bras. Aucune amélioration par le corps jaune, l'extrait mammaire, l'homéopathie.

Pas d'influence de l'eau. Sédation progressive dans les 8 jours avant les règles et pendant les règles. Reprise ensuite progressive. Amélioration et presque disparition pendant la deuxième partie d'une grossesse.

Antécédents héréditaires. — Mère et sœur et un enfant eczémateux.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Régulée à 14 ans, depuis mal réglée, en dehors de 2 arrêts de 3 mois à 16-17 ans, sensiblement au moment de l'apparition de l'eczéma. Régulée alors toutes les 5 semaines pendant 5 jours avec des douleurs intenses. Tous les 30 jours depuis sa grossesse.

2) *Antécédents divers* : Erythème noueux en 1932, suivi d'asthénie et de fièvre. Très nerveuse, inquiète, frileuse, sueurs faciles.

Examen : Normal.

Folliculine dans le sang : Moins de 30 U.R.

Traitement. — 10.000 U.I. de folliculine par semaine amènent un bon résultat pendant 5 jours, reprise ensuite. On cherche à abaisser les doses : 300 U.I. tous les 3 jours. Mais la malade, qui habite la banlieue, ne peut se déplacer et l'essai doit être interrompu.

Conclusion. — Hypofolliculinie, mais non confirmée suffisamment par un traitement qui doit être interrompu pour des raisons matérielles. Résultat non concluant.

OBS. 13. — Mme le Docteur Ch...

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de sa première dentition, sur les membres. Amélioré 3 à 4 jours avant les règles, disparaissant pendant la deuxième partie de 2 grossesses, reparaissant chaque fois pendant l'allaitement. Amélioré à la montagne, exagéré à la mer, par les épices, par les alcools. Une poussée par un essai de traitement par la thyroxine.

Antécédents personnels. — Régulée à 13 ans et demi et depuis tous les 30 à 33 jours pendant un ou deux jours sans douleurs ni hydrorrhée avant, parfois gonflement des seins (date imprécisée).

Examen. — Obésité, seins volumineux avec glandes peu développées. Rien par ailleurs.

Folliculine dans le sang. — Moins de 30 U.R.

Traitement. — Par un confrère en province, par la folliculine avec, paraît-il, bons résultats.

OBS. 14. — Mlle L..., bonne à tout faire, 25 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant d'août 1935, siégeant d'abord aux mains. Consulte à St-Louis, en décembre 1935, où auto-hémo sans résultats. 6 injections de 1.000 U.I. de folliculine l'améliorent, de même que la pommade à la folliculine, alors que le baume de Baissade ne fait rien et qu'une application de siliplastine a déterminé il y a un mois une poussée aiguë.

Exagéré par l'eau, la chaleur, le poisson.

Poussée 7 à 8 jours avant les règles. Sédation après.

Antécédents héréditaires. — Une sœur eczémateuse.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Réglée à 14 ans, voyait tous les 4 à 5 mois. Une grossesse il y a 5 ans (1930). Retour de couches en avril 1931 (9 mois après). Quelques injections de folliculine ensuite. De 1931 à 1935, réglée tous les mois environ pendant 3 à 4 jours, très peu abondamment. A ce moment vient de la campagne à Paris : réglée tous les 32 à 35 jours, 4 à 5 jours, très peu abondamment, avec douleurs 8 jours avant.

2) *Antécédents divers* : Etat saburral le matin. Ballonnement, somnolence après les repas. Vient de faire un ictère de 3 à 4 jours avec décoloration des selles, douleurs auparavant et fièvre passagère à 39,5, gros foie régressant rapidement.

Très nerveuse, frilosité extrême, sudation marquée.

Examen. — Face bouffie, peau épaisse, sourcils rares, T. A. à 18,5, pouls à 90. Foie normal.

Folliculine dans le sang : moins de 30 U.R.

Traitement. — 10,000 U.I., puis 100 U.I. déclenchent des poussées. La malade sans travail, sans ressources, est obligée de rentrer dans sa famille en province, avant qu'un traitement par la lutéine ait pu être entrepris.

Conclusion. — Mauvais diagnostic initial. Echec thérapeutique n'ayant pu être redressé.

OBS. 15. — Mme R..., 38 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 2 ans. En avait déjà présenté chaque année de 8 à 17 ans, de novembre à mars. Retour il y a 2 ans pratiquement généralisé (mains, membres supérieurs et inférieurs, face et cou, thorax). Quelques sédations,

jamais disparition malgré régime sévère, traitements externes, auto-hémo.

Exagéré par les émotions, 2 jours avant et pendant les règles et la dernière fois également les 4 jours suivants. L'eau exagère la démangeaison sur le moment, la calme ensuite.

Antécédents héréditaires. — Très chargés. Père eczémateux à 50 ans, une fille de 13 ans urticarienne, de même que tous les enfants de sa sœur.

Antécédents personnels. — 1) *Diathésiques* : Urticaire dans l'enfance. Toujours rhume des foins. Asthme de 1930 à 1933, quotidien pendant un séjour au Gabon ; dès son retour, cessation et remplacement par de l'eczéma. Depuis 2 à 3 semaines, migraines.

2) *Génitaux* : Réglée à 13 ans, depuis tous les 23-24 jours, 4 jours, très peu abondamment, avec léger gonflement mammaire 1 ou 2 jours avant les règles (auparavant très net).

3) *Antécédents divers* : Somnolence après les repas. Pleurésie ? à 25 ans et il y a 2 ans.

Depuis 5 à 6 ans, nervosité constante et extrême, très grande instabilité, pleure facilement, se tracasse beaucoup, très fatiguée ; frilosité excessive, insomnie (peut-être du fait des démangeaisons extrêmement vives).

Examen. — Malade fébrile, très instable. Absence de queue du sourcil, rareté des poils axillaires et pubiens. T. A. à 14-8, pouls à 80, pas de tremblement.

Folliculine dans le sang : moins de 30 U.R.

Traitement. — 50.000 U.I. paraissent améliorer nettement l'eczéma (la malade ne supporte ni la pâte à l'eau, ni l'axonge, ni le cold-cream). Lors d'une quatrième injection : poussée généralisée. La poussée étant calmée, reprise avec 100, puis 250 U.I. : amélioration progressive pendant 2 mois, puis reprise. Arrêt de la folliculine, mise à l'extrait thyroïdien (2, puis 4 egr.) : bien supporté, mais ne donnant pas d'amélioration. La malade est de plus en plus dans un véritable état de psychose et doit entrer dans une maison de santé. Le traitement doit être interrompu.

Conclusion : impossible. Echec par insuffisance de connaissances et de traitement.

OBS. 16. — Mme B..., ouvrière, 65 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de février 1934. Trois ans auparavant, s'était mise à faire de la teinture de temps en temps. Après 6 mois, avait déjà des croûtes à la partie interne des deux mains. Il y a 2 ans, poussée d'eczéma (sur les 2 mains

et les avant-bras) : peu d'amélioration par le goudron et la rate. Fin décembre 1935, nouvelle poussée très marquée avec localisation fugace à la face après application d'ichtyol. La cessation de la teinture depuis plusieurs mois n'a pas entraîné de modification dans l'eczéma.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Réglée à 15 ans, tous les 28 jours à peine 2 jours, avec douleurs très intenses 2 jours avant. Ménopause avant et pendant les règles et la dernière fois également les 4 jours suivants. L'eau exagère la démangeaison sur le moment, la calme ensuite.

Antécédents héréditaires. — Très chargés. Père eczémateux à 50 ans, une fille de 13 ans urticarienne, de même que tous les enfants de sa sœur.

Antécédents personnels. — 1) *Diathésiques* : Urticaire dans l'enfance. Toujours rhume des foins. Asthme de 1930 à 1933, quotidien.

Folliculine dans le sang : plus de 40 U.R. (anormalement élevée pour une femme à 13 ans de sa ménopause).

Traitement. — Eczéma exagéré par 10.000 U.I. de folliculine. L'état nerveux de la malade, qui doit être hospitalisée pour sa somnolence et des vertiges, oblige à interrompre le traitement avant que le traitement par la progestérone ait pu être institué.

Conclusion. — Hyperfolliculinie de la ménopause. Echec du traitement, par cessation forcée, l'hypertension passant avant l'eczéma.

OBS. 17. — Mme D., 52 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de l'âge de 15 ans. Siège aux mains, aux avant-bras et au bras droit. Procède par poussées de 1 à 2 mois séparées par des intervalles de 3 à 6 mois où est atténué, mais ne disparaît jamais, calmé par l'eau.

Antécédents héréditaires. — Deux cousines eczémateuses, une sœur asthmatique.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Réglée à 13 ans, puis tous les 25 jours, 1 jour et à peine avec coliques intenses le jour même des règles.

Jamais de grossesse.

Ménopause à 48 ans, établie en 2 ans. Pas de pertes depuis 3 ans. Actuellement nombreuses bouffées de chaleur et transpiration abondante.

2) *Antécédents divers* : Nervosité extrême, surtout depuis la ménopause ; pleure facilement. Parfois somnolence après les repas.

Examen. — Intertrigo sous-mammaire. Un furoncle dans l'aisselle. T. A. à 13-7,5. Foie ptosé et un peu volumineux, non douloureux.

Folliculine dans le sang : moins de 30 U.R.

Traitement. — 10.000 U.I. de folliculine par semaine l'améliorent sensiblement. Guérison totale par 2 injections de 50.000 U.I. (une par semaine). Résultat maintenu avec 10.000 U.I. par semaine. En même temps, disparition des bouffées de chaleur, de la transpiration, des troubles digestifs.

Conclusion. — Hypofolliculinémie. Guérison par 10.000 U.I. de folliculine par semaine.

Très bon résultat.

OBS. 18. — Mme D..., 50 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 10 ans, des bras, de la face, puis plus tardivement des mains. N'a pas cessé depuis 8 ans. Poussée depuis 15 jours au niveau des mains. Pas à la face depuis 1 an.

Exagéré par les lessives (n'en fait plus), par l'état nerveux (contrariétés, énervement), pendant les 4 à 5 jours avant les règles.

Sédation à la campagne.

Antécédents héréditaires. — Mari mort à 50 ans, cardiaque. Un fils migraineux.

Antécédents personnels. — 1) *Diathésiques* : Migraines avant qu'elle n'ait de l'eczéma.

2) *Génitaux* : Réglée à 12 ans, tous les 28 jours, 2 et parfois 3 jours avec douleurs la veille depuis 10 ans, pertes blanches 3 ou 4 jours avant.

Une grossesse, pas de fausse-couche,

Depuis un ou deux ans modification des règles : tous les 15 jours, s'accompagnant de tachycardie, de palpitations. Pas de gonflement des seins.

3) *Antécédents divers* : Depuis 6 ans, hypertendue à 21-22, et cardiaque (dyspnée d'effort). Mari spécifique. B. W. de la maladie est négatif actuellement.

Examen. — Bruit de galop. Pouls à 100, T. A. à 28-15.

Exophtalmie unilatérale avec inégalité pupillaire. Réflexes normaux. Leucoplasie jugale.

Vésicule sensible.

Folliculine dans le sang : 30 U.R.

Traitement. — Après traitement toni-cardiaque, essai de la folliculine : poussée par application de pommade à la follicu-

line, puis par injection de 10.000 U.I. Mise à la progestérone (100 U.I. tous les 2 jours) : disparition de l'eczéma et régularisation des règles qui ne surviennent plus que tous les mois.

Conclusion. — Syndrome d'hyperfolliculinémie pré-ménopausique, exagéré par la folliculine. Eczéma guéri par la progestérone.

Très bon résultat.

OBS. 19. — Mme D., femme de ménage, 63 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 2 ans et demi. Sédation de deux mois au cours de l'été dernier. Reprise définitive après lessivage à la potasse : eczéma subaigu des deux mains.

Antécédents héréditaires. — Tuberculose du mari et d'une fille.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Ménopause il y a 15 ans, à 47 ans, avec pendant 2 à 3 ans bouffées de chaleur, maux de tête nocturnes avec maximum au réveil.

Réglée une première fois à 13 ans, puis seulement ensuite à 18 ans et alors tous les 28 jours, 2 jours très peu abondamment. Deux grossesses.

2) *Antécédents divers* : Nervosité. Hyperactivité.

Examen. — Cœur sourd. T. A. à 17-9.

Folliculine dans le sang : moins de 30 U.R.

Traitement. — Exagération par 10.000 U.I. par semaine, puis 5.000 (poussée à la face), Améliorée par 100 U.I. de folliculine tous les 3 jours. Le traitement doit être interrompu. La malade s'étant surmenée en faisant des travaux pénibles, a fait une syncope. T. A. à 12,5-8 (pincement), galop. Mise aux toni-cardiaques et au repos.

Conclusion. — Légère hypofolliculinie. Résultat partiel par de petites doses de folliculine devant être interrompues du fait de troubles de défaillance cardiaque.

Comptée comme mauvais résultat.

OBS. 20. — Mme P., 51 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 5 ans. Première poussée à ce moment au poignet droit pendant un an, deuxième poussée en avril 1935, exagérée en septembre, après une sédation partielle. Eczéma exagéré par l'eau et pendant la nuit.

Antécédents héréditaires. — Toute sa famille maternelle est asthmatique, de même qu'un frère et 2 sœurs.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Toujours mal réglée à 17-18 ans, toutes les 6 semaines environ (irrégulièrement),

1 jour ou 2 maximum et très peu abondamment, avec seins très douloureux avant.

Ménopause depuis 2 ans. Auparavant, pendant 5 ans, règles très irrégulières (tous les 3 mois à 1 an). Depuis la ménopause, pendant 4 à 5 jours tous les mois : douleurs dans le bas-ventre, gonflement des seins, nervosité, poussées d'eczéma. Bouffées de chaleur pendant un an, ayant reparu par des injections de folliculine à St-Louis.

2) *Antécédents divers* : Quelques palpitations, pas de dyspnée.
Examen. — Normal.

Folliculine dans le sang : 30 U.R.

Traitement. — La folliculine ne donne pas de véritable résultat (peut-être légère atténuation). Nous essayons l'extrait de corps jaune total : amélioration plus nette, mais ne disposant pas de progestérone à ce moment, nous devons nous en tenir à ce résultat par défaut de thérapeutique active.

Conclusion. — Hyperfolliculinie post-ménopausique. Echec du traitement du fait de l'impossibilité de recourir à la thérapeutique par la progestérone (et par la testostérone).

Mauvais résultat.

Obs. 21. — Mme B., 53 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de septembre 1935, soit 4 mois, siégeant aux mains, étendu à la face depuis 2 mois. Aucun résultat du baume de Baissade, de l'extrait de rate, de l'auto-hémo.

Antécédents héréditaires. — Ménopause il y a 10 ans. Depuis bouffées de chaleur très marquées, obésité, nervosité, insomnies.

Toujours mal réglée : tous les 26-28 jours, pendant plus de 8 jours. Peu de temps avant la ménopause, migraines avant les règles ou après, disparues depuis.

Examen. — Souffle systolique de la base. T. A. à 14-10. Foie légèrement sensible. B. W. négatif. Kahn douteux.

Folliculine dans le sang : moins de 30 U.R.

Traitement. — Aucun résultat de 2.000, puis 10.000 U.I. de folliculine. 50.000 U.I. amènent la disparition de l'eczéma de la face, de la nervosité, de l'insomnie, des bouffées de chaleur. Un arrêt du traitement amène la reprise de l'eczéma de la face, calmé par la pommade à la folliculine. Amélioré par la folliculine, à laquelle on adjoint 2 ampoules d'extrait orchitique total. Le traitement est interrompu à cause d'une poussée de cholécystite.

Conclusion. — Hypofolliculinie. Amélioration de l'eczéma par fortes doses de folliculine. Arrêt du traitement du fait d'affection biliaire : impossibilité de conclure.

Demi-résultat.

OBS. 22. — Mme C., 28 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 10 ans. Venant de Pologne, entre en contact à ce moment pour la première fois avec l'eau de javel : apparition de l'eczéma sur les mains. Ne touche plus jamais à l'eau de javel. Depuis, l'eczéma persiste, sauf un arrêt d'un an à la suite d'une rougeole. Actuellement, depuis 4 mois, poussée sur les avant-bras, les jambes et le dos.

Disparition pendant un séjour à la campagne en Auvergne.

Eczéma exagéré par la charcuterie, les conserves, pendant une grossesse, persistant après une hystérectomie pratiquée il y a trois ans.

Antécédents héréditaires. — Une fille de 5 ans urticarienne.

Antécédents personnels. — 1) *Génitaux* : Régée une première fois à 14 ans, puis à 15 ans, et depuis toutes les 5 semaines, pendant 8 jours, en petite quantité chaque jour (encore après sa grossesse). Douleurs lombo-abdominales et tension mammaire 3 à 4 jours avant les règles. Pertes blanches dès l'installation des règles. Hystérectomie pour salpingite il y a trois ans. Depuis : bouffées de chaleur (sauf du 1^{er} au 10 de chaque mois), amaigrissement, pas de gonflement des seins.

2) *Antécédents divers* : Pleurésie à 16 ans et péritonite tuberculeuse à 18 ans. R.A.A. à 16 ans.

Digestions pénibles. Tolère mal œufs, chocolat, graisses, charcuterie.

Grosse nervosité depuis l'hystérectomie avec palpitations, gêne respiratoire.

Examen. — Pouls à 80, T. A. à 13-8,5. Côlon spasme et douloureux à droite. Foie sensible.

Folliculine dans le sang : moins de 30 U.R.

Traitement. — Amélioration rapide et très marquée par 10.000 U.I. Pratiquement guérison par une injection de 50.000 U.I. tous les 15 jours (la malade ne peut venir plus souvent, habitant en province). Guérison par une injection par semaine de 10.000 U.I. pratiquée chez elle.

Conclusion. — Hypofolliculinie après castration. Guérison par 10.000 U.I. de folliculine par semaine.

Bon résultat.

OBS. 23. — Mme E., libraire, 46 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 6 ans (1930) immédiatement après hystérectomie pour fibrome. Siège entre les doigts, à la paume des mains et aux poignets. Quand la malade consulte, en février 1936 : poussée à la face par application de Cadum.

Antécédents personnels. — Toujours bien réglée. Rien jusqu'à 40 ans qu'une hypertension qui tombe après l'hystérectomie, la tension se maintenant alors entre 16 et 17 (docteur Debray).

Depuis l'hystérectomie : bouffées congestives d'une fréquence et d'une intensité considérables, nervosité extrême, insomnie, asthénie, mais surtout état psychique extrêmement grave avec dépression, idées de suicide (aisance matérielle).

Examen. — T. A. 18-10, cœur régulier, pouls à 100 ; pas de tremblement. Corps thyroïde un peu augmenté de volume.

Folliculine dans le sang : 30 U.R.

Traitement. — 50.000 U.I. de folliculine après une légère exacerbation dans les 12 premières heures, amènent une très grosse amélioration. Renouvelée une semaine après, cette dose nettoie l'eczéma (sauf reprise très légère le 6^e jour). Disparition de l'insomnie, des bouffées de chaleur, reprise de l'activité. Mais l'existence d'une hydropisie nous fait penser que la dose est trop forte. Un essai de 10.000 U.I. par semaine entraîne une légère reprise, le retour des troubles psychiques plus intenses peut-être qu'auparavant et la malade refuse désormais tout traitement, alors qu'une dose intermédiaire entre 10.000 et 50.000 U.I. eût certainement apporté la guérison.

Conclusion. — Hypofolliculinie après castration. 50.000 U.I. de folliculine amènent la guérison, mais un essai de 10.000 U.I. amène une légère reprise et surtout le retour des troubles psychiques graves de la malade, qui interrompt le traitement.

Echec facilement expliqué.

Obs. 24. — Mme C..., infirmière, 52 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 6 mois, des deux mains et des avant-bras, survenu après une ménopause d'installation soudaine datant de 8 mois. L'eczéma est apparu 2 jours après une reprise des règles pendant 3 à 4 jours.

Pas d'antécédents personnels.

Examen normal.

Traitement. — 100 U.I. de folliculine amènent la disparition de l'eczéma. Guérison maintenue.

Conclusion. — Hypofolliculinie post-ménopausique. Guérison définitive par des injections intra-dermiques de 100 U.I. de folliculine tous les deux jours.

Très bon résultat.

Obs. 25. — Mme G..., infirmière, 25 ans.

Histoire de la maladie. — Eczéma datant de 3 ans et demi

(mai 1933) siégeant aux mains et à la face, n'ayant jamais cessé plus de 3 semaines.

Poussée très marquée au moment des règles, commençant en même temps et durant autant qu'elles.

Antécédents. — Réglée à 14 ans et tous les 2 à 3 mois jusqu'à 20 ans, où elle devient enceinte ; accouchement en avril 1931. Ensuite réglée régulièrement tous les 28 jours pendant 6 jours, très abondamment, sans douleurs, avec parfois gonflement des seins 8 jours avant.

Appendicectomie il y a 6 mois.

Traitement. — 100 U.I. de folliculine intra-dermique tous les 2 jours amènent dès la troisième injection la guérison définitive de l'eczéma.

Conclusion. — Hypofolliculinie légère. Guérison par de petites quantités de folliculine intra-dermique répétées.

CHAPITRE IV

RESULTATS STATISTIQUES

Nos malades, au nombre de 25, dont l'âge s'étage entre 14 et 65 ans, comprennent :

- 16 malades réglées (64 %) : les 3/4 environ ;
- 9 malades non réglées (36 %) : dont 3 avaient de l'eczéma avant l'arrêt de leurs règles (12 %) et 6 de l'eczéma depuis ce temps (24 %).

La statistique montre que :

I. — L'APPARITION DE L'ECZÉMA SE FAIT :

— avant la ménopause dans 19 observations sur 25 : 76 % de ces cas (en gros les 3/4) ;

— après la ménopause naturelle ou artificielle dans 6 observations sur 25 : 24 % des cas (en gros 1/4).

a) *Dans le premier groupe l'eczéma apparaît :*

— avant la puberté dans 2 observations : soit 8 % des cas du total ;

— au moment de la puberté dans une observation : 4 % des cas ;

— après la puberté dans 16 observations : 64 % des cas (environ les 2/3).

b) *Dans le second groupe l'eczéma est apparu :*

1° après la ménopause naturelle dans 5 observations : 20 % des cas :

— immédiatement dans 3 observations : 12 % des cas ;

— à des années de distance dans 2 observations : 8 % des cas ;

2° après castration dans une observation : 4 % des cas.

II. — LA PUBERTÉ OU PLUS EXACTEMENT L'APPARITION DES PREMIÈRES RÈGLES S'EST PRODUITE :

a) *normalement* de 12 à 15 ans dans 20 observations : 80 % des cas ;

b) *tardivement* dans 5 observations (de 17 à 18 ans) : 20 % des cas.

Il est à noter :

— que dans les observations où l'eczéma est apparu avant la puberté, l'apparition de celle-ci s'est faite à un âge normal et n'a pas apporté de modifications dans l'évolution de l'eczéma ;

— que dans une observation l'eczéma est apparu peu après l'établissement de la puberté à un âge normal.

III. — LES TROUBLES DES RÈGLES ONT CONSISTÉ EN :

1) *Irrégularités* d'au moins 4 jours dans 6 cas (24 %) appartenant tous au premier groupe (31,5 % de ce groupe) :

— dès le début dans 5 cas ;

— tardivement dans 1 cas.

2) *Intervalles anormalement courts ou longs* :

a) Cet intervalle est normal ou l'a été dans 10 observations : 32 % des cas ; soit 5 (20 %) du premier groupe et 5 également du deuxième groupe, ce qui revient à des intervalles normaux des règles de 26,3 seulement dans le premier groupe pour 83,3 % dans le deuxième.

Autrement dit : intervalles anormaux dans les 3/4 des cas du premier groupe pour 1/6^e environ des cas du deuxième groupe ;

b) Ces intervalles anormaux se décomptent ainsi :

— trop courts (24-26 jours) dans 4 cas tous du premier groupe, soit : 16 % du total, 21 % des cas du premier groupe ;

— trop longs (plus de 30 jours) dans 7 cas, soit 28 % du total, dont 6 (24 %) du premier groupe dont ils représentent 31,5 % et un cas du deuxième groupe (4 %).

3) *Durée selon les cas trop longue ou trop brève* :

a) Cette durée a été normale (3 à 5 jours) dans 14 cas, 56 % des cas :

— 12 cas du premier groupe : 63 % de ce groupe ;

— 2 cas, soit 33 % du deuxième groupe.

b) Anormale dans 11 cas : 44 % des cas : 7 cas, soit 1/3 du premier groupe, et 4 cas, soit 2/3 du deuxième groupe :

— de 1 à 2 jours dans 8 observations (32 %), dont 5 cas dans le premier groupe (26,3 % de ce groupe), et 3 cas dans le deuxième (50 % de ce groupe).

— 6 jours et plus dans 3 observations : 12 %, auxquels s'ajoute l'observation 18 comptée également dans le chapitre précédent : 2 cas (10,5 %) dans le premier groupe, et 1 cas dans le deuxième (16,5 %).

4) *L'abondance est difficilement appréciable*, dépendant de facteurs multiples, le facteur propreté de la femme en premier lieu. Aussi ne comptons-nous comme anormales que les règles :

— salissant à peine une serviette par jour : 16 cas (64 %), dont la moitié où les règles sont pratiquement inexistantes (32 % des cas) ;

— ou au contraire les règles extrêmement abondantes (5 à 6 serviettes par jour) dont existent 2 cas (8 % du total), tous du premier groupe (10,5 %).

Abondance anormale en définitive dans 18 cas sur 25 (72 %) :

— 15 cas du premier groupe (79 %) ;

— 3 cas du deuxième groupe (50 %).

5) *Les douleurs au moment des règles* sont d'une très grande fréquence, notées dans 14 observations, soit 56 % des cas, dont 12 cas dans le groupe 1 (63 %), 2 cas dans le groupe 2 (33 %).

Ces douleurs surviennent :

— avant les règles dans 8 observations ;

— pendant les règles dans 4 observations ;

— avant et pendant les règles dans 4 observations.

L'observation 10 est à mettre à part, la douleur survenant au milieu environ de l'intervalle menstruel.

IV. — L'INFLUENCE DU CYCLE MENSTRUEL SUR L'ECZÉMA dans le groupe 1 où l'eczéma s'est installé chez des femmes réglées (19 obs.), se traduit :

1) Le plus souvent par une poussée d'eczéma dans 14 observations (73,5 % des cas) :

— *avant les règles* dans 7 observations : 2 jours avant dans 4, 4 jours avant dans une, 8 jours dans 2 (50 % de ces cas) ;

— *soit pendant les règles* dans 4 observations (28,5 % de ces cas) ;

— *avant et pendant les règles* dans 2 observations (14,3 %) ;

— *avant* (2 jours), *pendant* et *après* (4 jours) dans une observation (7 %).

2) La sédation de l'eczéma est beaucoup plus rarement observée : dans 2 cas (10,5 %) : un cas pendant les 3-4 jours avant les règles, un autre pendant les 8 jours avant les règles et pendant les règles.

Ainsi dans 84 % des cas on note une influence très nette des règles sur l'eczéma :

— dans le sens de l'exagération dans 73,5 % des cas ;

— dans le sens de la sédation dans 10,5 % des cas.

V. — RAPPORTS DE L'ECZÉMA ET DE LA GROSSESSE.

1) Sur 23 malades ayant eu des rapports sexuels, 5 seulement n'ont jamais été enceintes. Ainsi, la grossesse a existé chez 78 % de nos malades, 15 sur 17 du premier groupe (88 %), et 3 sur 6 du deuxième groupe (50 %).

2) *Influence de la grossesse sur l'eczéma* : Sur les 15 malades du premier groupe ayant été enceintes, 9 (60 %) l'ont été depuis qu'elles ont leur eczéma.

a) *Influence de la grossesse sur l'évolution de l'eczéma* :

— chez 2 malades F. C. provoquées de 2 à 3 mois. Pas d'influence notée ;

— chez 7 malades grossesses menées à terme. Chez celles-ci :

1° *L'eczéma n'a pas été modifié* dans un cas auquel nous en adjoindrons deux autres où (sans qu'elles puissent l'af-

firmer) les malades ne se souvenaient de rien (43 % des cas) ;

2° *L'eczéma a été influencé* dans 4 cas (un peu plus de la moitié) :

- exagération pendant toute la grossesse pour un cas ;
- disparition totale au cours de deux grossesses pendant toute leur durée dans un cas ;
- diminution dans 2 cas avec dans l'un pratiquement disparition à partir du 4°-5° mois.

D'observations ultérieures il nous paraît possible d'affirmer que l'influence sédative de la grossesse est généralement plus souvent manifeste.

b) *Apparition de l'eczéma après une grossesse* : 9 sur 15 des malades ont été enceintes avant leur eczéma. Dans 1/3 des cas (3 obs.) l'eczéma est survenu au décours d'une de ces grossesses : 2 mois après dans l'une, 2 mois également dans l'autre, mais au lendemain d'un sevrage (influence possible de l'allaitement), quelques mois après enfin dans la troisième observation où le rapport est beaucoup moins net.

VI. — RAPPORTS DE L'ECZÉMA ET DE LA MÉNOPAUSE.

1) L'eczéma est apparu *après la ménopause* dans 5 observations (20 % de cas) :

- en même temps dans 2 observations (40 % de ces cas) ;
- après un certain délai dans 3 observations (60 % de ces cas).

2) *L'influence de l'installation de la ménopause a été nulle sur les eczémas existant antérieurement* à celle-ci dans les 2 observations appartenant à cette catégorie de malades.

3) Chez toutes ces femmes ont existé des *troubles vasomoteurs* et le *nervosisme* habituel à cette période.

VII. — RAPPORTS DE L'ECZÉMA ET DE LA CASTRATION.

1) *L'influence de la castration a été nulle* dans le cas observé où l'eczéma précédait cette castration.

2) L'eczéma est apparu *immédiatement après la castration* dans une observation.

De nombreuses observations ne comptant pas dans notre statistique nous incitent à insister sur l'influence des ménopauses naturelles et artificielles, sur le déclenchement de l'eczéma, leur rôle nous apparaissant comme beaucoup plus important que ne l'indiqueraient nos chiffres.

VIII. — L'INFLUENCE DE L'ALLAITEMENT n'a été relevée que dans 2 observations.

Dans l'une l'eczéma est apparu immédiatement après le sevrage. Dans l'autre, l'eczéma, disparu pendant la grossesse, reparut pendant l'allaitement.

IX. — RÉSULTATS DES DOSAGES DE FOLLICULINE chez les eczémateuses :

1) chez 12 femmes actuellement réglées :

— 2 cas où 30 U.R. (17 %) ;

— et 10 où moins de 30 U.R. (84 %).

2) chez 8 femmes ménopausées ou castrées : 3 où 30 U.R. (37 %), 4 où moins de 30 U.R. (50 %) et 1 où plus de 40 U.R. (12 %).

X. — CLASSEMENT DES CAS D'APRÈS L'EXAMEN CLINIQUE ET BIOLOGIQUE ET LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT :

1) *Chez les femmes réglées* (16 observations) :

— hypofolliculinémie dans 62 % des cas (10 obs.) ;

— hyperfolliculinémie dans 6 % des cas (1 obs.) ;

— ??? dans les autres cas.

2) *Chez les femmes non réglées* (9 observations) :

— hypofolliculinémie dans 5 cas (55,5 %) ;

— hyperfolliculinémie dans 1 ou 2 cas (une observation de pré-ménopause) (11 à 22 %) ;

— ??? dans les autres.

XI. — RÉSULTAT DU TRAITEMENT HORMONAL :

1) *Chez 15 femmes réglées* :

a) *Favorables* dans 11 cas (73 %) :

— avec des doses de 10.000 à 50.000 U.I. dans 5 cas (33 %) ;

— avec de petites doses intra-dermiques de folliculine dans 4 cas (26 %) ;

— avec la progestérone dans deux cas (13 %) ;

— avec l'intervention temporaire de l'hormone gonadotrope urinaire dans 2 cas (13 %).

b) *Défavorables* dans 27 % des cas (4 cas auxquels nous ajouterons 1 cas non traité par nous).

2) *Chez 8 femmes non réglées :*

a) *favorables* dans 4 cas (50 %) : 2 (25 %) avec la folliculine à hautes doses, 1 avec la folliculine à petites doses (intra-dermiques) (12,5 %) et 1 avec la progestérone (12,5 %) ;

b) *défavorables* (mais nous comptons ici 2 cas améliorés mais non suffisamment suivis) dans 4 cas, soit les 50 autres % des cas.

Il est à noter que le traitement est d'autant plus délicat qu'on se trouve plus éloigné de la date d'installation de la ménopause et qu'on se trouve ainsi devant un déséquilibre endocrinien plus fixé.

*
* *

Si nous résumons en quelques phrases nos résultats nous dirons :

1) que la coexistence de troubles génitaux chez les femmes atteintes d'eczéma est d'une très grande fréquence et que ces troubles génitaux ont très souvent une influence manifeste, défavorable ou favorable, sur l'évolution de cette dermatose ;

2) que le chiffre de la folliculine sanguine est parfois insuffisant chez ces malades, mais sans que cette valeur absolue de la folliculinémie permette de conclure avec une certitude suffisante que la thérapeutique par la folliculine doive être instituée. L'expérience montre en effet que ce n'est pas tant le taux absolu de cette hormone qui présente de l'intérêt, mais bien plutôt que ce qui est important c'est sa valeur relative par rapport aux taux de la lutéine sanguine, ce rap-

port témoignant de l'état d'équilibre ou de déséquilibre hormonal existant chez les sujets observés.

En partant de ces deux ordres de faits, nous allons considérer successivement :

1°) Un chapitre thérapeutique où nous envisagerons :

a) — le mode d'action des hormones et les lois qui régissent leur action ;

b) — les conditions nécessaires à l'institution correcte d'un traitement hormonal au cours de l'eczéma ;

c) — les incidents susceptibles d'être observés dans la pratique de cette thérapeutique et les raisons qui permettent de les expliquer ;

d) — la technique à employer dans le traitement de l'eczéma par les hormones génitales ;

e) — les limites de notre action et les perfectionnements qu'il sera possible de lui apporter.

Ce chapitre relativement objectif étant écrit, nous envisagerons alors un domaine beaucoup plus mouvant dans lequel, utilisant nos acquisitions antérieures, nous essaierons d'appliquer à la pathogénie de l'eczéma les faits en question et nous tâcherons de voir comment ils peuvent s'intégrer dans un mécanisme que nous avons montré particulièrement complexe afin de mieux le faire comprendre.

2) Ce chapitre de pathogénie mettra un terme à notre travail et nous n'aurons plus alors qu'à exposer nos conclusions en nous efforçant de les donner les plus objectives possibles.

CHAPITRE V

LA THERAPEUTIQUE DE L'ECZEMA PAR LES HORMONES GENITALES

PRINCIPES ESSENTIELS. INDICATIONS. CONDITIONS INITIALES. POSOLOGIE. CAUSES D'ECHEC

Ce chapitre de thérapeutique constitue en fait l'élément pratique de nos recherches. Il résume toute notre expérience de la question de l'eczéma et de son traitement par les hormones génitales, expérience beaucoup plus vaste d'ailleurs que ne le comporte l'exposé des 25 premières observations que nous rapportons ici.

Mais tout d'abord nous désirons insister sur ce fait essentiel et sur lequel nous ne saurions trop nous appesantir : la peau eczémateuse représente par excellence l'élément sensible à la thérapeutique hormonale. Ce fait est d'une importance capitale, car lui seul rend compte à notre avis de la possibilité qui nous a été donnée de faire montre de quelque précision dans un domaine où elle ne s'observe guère.

Cette extraordinaire sensibilité à l'action des hormones fait que les réactions sont manifestement très différentes pour des variations de doses relativement minimales, ignorées du physiologiste et du gynécologue, car leurs différences d'action sont impossibles à juger dans toute autre affection. Cette extraordinaire sensibilité, disons-nous, jointe à la facilité remarquable d'observer les modifications évolutives d'une affection telle que l'eczéma où les variations en plus ou en moins s'objectivent directement pour l'œil, nous a

permis d'apporter un certain nombre de faits précis dans une branche de la thérapeutique où, nous le répétons, cette précision n'existe pratiquement pas.

Il est facile d'ailleurs de comprendre les raisons de cette imprécision en envisageant par exemple le cas banal de l'emploi d'une hormone isolée et titrée (pouvant par suite être employée avec une grande souplesse aux doses les plus variées) comme la folliculine, au cours d'un syndrome où son utilisation paraît très souvent indiquée, la ménopause. Qu'en obtient-on alors ? une action sur deux grands ordres de symptômes : symptômes subjectifs, symptômes objectifs. On ne saurait guère tenir compte de l'action sur les premiers. Comment en effet tirer des éléments précis de modifications apportées dans la fréquence ou l'intensité de phénomènes aussi peu mesurables et aussi facilement influençables que les bouffées de chaleur, l'asthénie, les vertiges, l'insomnie, etc., dépendant de si nombreux facteurs. Les modifications des phénomènes objectifs de la ménopause présentent certes beaucoup plus de valeur. Ces modifications n'en restent pas moins difficilement appréciables : seins moins flasques, moins atrophiques, — muqueuse vaginale décolorée et sèche se recolorant, prenant un aspect humide avec une structure normale (Schockaert et Delrue), — augmentation de volume du col et du corps, — retour de la sécrétion vaginale vers l'acidité avec réapparition dans cette sécrétion du bacille de Döderlein, — reconstitution de la couche basale de l'épithélium vaginal avec recharge des cellules en glycogène (Werner, Guy-Laroche, Simonnet et Bompard, Schockaert), diminution de l'hyperprolanurie (Jones et Mac Grégor, Guy-Laroche et ses collaborateurs, Schockaert et Delrue), par freinage de l'hypophyse. Autant d'éléments incontestables, mais, délicats à apprécier, délicats à saisir dans leur apparition.

Dans l'eczéma au contraire un simple coup d'œil suffit. Le témoignage est immédiat. Quiconque a vu réagir un eczéma à la folliculine ne peut manquer d'être frappé de la sensibilité et de l'objectivité de sa réaction. Celle-ci est extrêmement rapide, se produisant souvent dans les cinq à six heures

après l'injection ; elle est toujours d'ailleurs manifeste : disparition de la rougeur, de l'aspect inflammatoire, affaissement, cicatrisation très rapide dans les cas d'amélioration ou de guérison ; au contraire poussée inflammatoire très intense, très prurigineuse et parfois même suintante avec souvent extension en surface et même généralisation dans le cas d'aggravation et de contre-temps thérapeutique. L'eczéma apparaît ainsi comme le réactif idéal pour l'expérimentation thérapeutique des hormones et c'est beaucoup grâce à la fidélité de ce réactif que nous avons pu progresser et aboutir dans notre travail.

I. — Mode d'action des hormones.

Les lois qui régissent leur action

A. — Comment agissent les hormones

Avant tout il convient d'insister sur l'état d'harmonie qui existe dans l'organisme entre les différentes glandes endocrines et leurs multiples sécrétions, leurs interactions réciproques, leurs corrélations, qui font que toute modification d'une sécrétion comporte un retentissement général.

1. — ACTION SUBSTITUTIVE. — Le plus souvent on demande aux hormones une action substitutive, autrement dit un effet direct de l'hormone injectée agissant à la place de la glande ou d'une partie de la glande homologue. C'est ainsi par exemple que l'injection de folliculine est utilisée pour suppléer à sa production insuffisante par l'ovaire. Cette action substitutive va généralement de pair avec une mise au repos de cette glande, cette deuxième action découlant tout naturellement de la précédente (Cantilo). L'action substitutive est la seule incontestable ou mesurable à condition de disposer d'hormones actives et dosées, ce qui est le cas pour la folliculine.

2. — ACTION CORRECTRICE. — D'autres fois c'est une action correctrice qu'on réclame de l'hormone injectée. Dans le cas

d'hyperfolliculinémie l'injection de lutéine en quantité suffisante, mais non excessive, rétablit l'équilibre de ces deux hormones, équilibre troublé dans l'éventualité considérée. — Cette action correctrice est souvent en quelque sorte également une action antagoniste : c'est le cas pour l'emploi des injections de doses élevées de folliculine pour freiner la sécrétion par l'hypophyse de l'hormone gonadotrope produite en quantité excessive.

3. — ACTION EXCITATRICE. — Une action excitatrice peut enfin être recherchée. En cas d'insuffisance ovarienne, l'injection d'hormone gonadotrope peut tirer l'ovaire de sa torpeur au moins dans certains cas (Courrier) et rétablir ainsi l'activité ovarienne en lui faisant élaborer ses propres hormones en même temps souvent que la ponte ovulaire sera obtenue. Pareillement l'injection de petites quantités de folliculine constitue à son tour un facteur d'excitation de la sécrétion gonadotrope de l'hypophyse. Ces derniers modes d'action sont difficilement mesurables. La thérapeutique, lorsqu'elle vise à leur utilisation, est alors pratiquée un peu aveuglément. Il semble toutefois, à en juger par l'expérience, que son emploi nécessite moins de précision et qu'il se heurte à moins de difficultés que lorsqu'on pratique une hormonothérapie substitutive. Celle-ci, comme nous allons le voir, demande pour être entreprise et poursuivie avec succès un certain nombre de conditions essentielles. Leur méconnaissance ou leur ignorance sont retrouvées beaucoup trop souvent à l'origine des échecs observés au cours de la thérapeutique hormonale.

B. — Les lois d'action des hormones

1) LA LOI DE PEZARD, dite loi du tout ou rien, est la première à avoir été énoncée. Pour Pézard il existe un seuil harmonique, un minimum efficace. En deçà de ce seuil on observe rien ; en delà, les effets sont les mêmes que quand le minimum efficace est réalisé et on ne gagne rien.

Cette loi, vraie en ce qu'elle fixe un minimum efficace, doit cependant être complétée.

2) LA LOI DE PROPORTIONNALITÉ D'ANCEL ET BOUIN est venue combler partiellement cette insuffisance : à partir du seuil réactionnel les effets obtenus sont proportionnels à la dose d'hormone injectée.

3) PLUS RÉCEMMENT LES RECHERCHES DE BROUHA ET SIMONNET (1930) sur le système hypophyse-testicule-vésicules séminales ont apporté encore une précision de plus en montrant que *cette loi de proportionnalité joue avec tous les intermédiaires désirables entre deux limites : une limite inférieure, qui est celle du seuil réactionnel, et une limite supérieure, qui est la dose limite à partir de laquelle l'augmentation de la quantité d'hormone injectée n'est plus suivie d'une augmentation de la réaction.* « La réaction des organes effecteurs, selon l'expression de Rémy Collin, comporte donc un seuil et un plafond, ce qui revient à dire que leurs potentialités ne sont pas illimitées ».

4) LOI DU SEUIL DE SUBSTITUTION. — Une place particulièrement importante doit enfin être accordée à cette loi de l'endocrinologie que Cantilo nomme « Loi du seuil de substitution » : toute hormone introduite dans l'organisme en quantité suffisante pour agir directement par substitution provoque, dès que le seuil de substitution est dépassé, la mise en jeu du système hormonal antagoniste.

5) Nous ignorions en entreprenant notre étude et les travaux de Brouha et Simonnet et cette loi du seuil de substitution. Notre expérience du traitement de l'eczéma par la folliculine nous a convaincu de la réalité des phénomènes ainsi décrits et leur lecture est venue ensuite nous confirmer le bien-fondé de nos observations. Qui plus est, favorisé par la sensibilité de réaction de la peau eczémateuse, nous avons pu, croyons-nous, apporter plus de précisions encore. En effet le traitement des eczémas réagissant favorablement à la folliculine nous a montré qu'existaient trois zones différentes d'action, lorsqu'on employait des doses d'hormone progressivement croissantes.

1. — LA PREMIÈRE ZONE EST UNE ZONE NÉGATIVE OU INFRA-THÉRAPEUTIQUE. La dose de folliculine injectée étant trop faible, aucun effet thérapeutique n'est obtenu, aucune modification même n'est observée dans l'aspect de l'eczéma.

2. — LA DEUXIÈME ZONE EST LA ZONE THÉRAPEUTIQUE PROPREMENT DITE. Mais elle comporte :

a) un *minimum efficace*, variable avec les malades et cela dans des proportions considérables, car ce minimum efficace peut être aussi bien de 100 U.I. que de 50.000 U.I. Ce minimum efficace, ce seuil thérapeutique est la plus petite dose de folliculine injectée à partir de laquelle on commence à observer la modification dans un sens régressif de l'éruption eczémateuse.

b) la *zone d'activité thérapeutique* comprend les doses de folliculine dont l'introduction dans l'organisme amène l'atténuation, puis la disparition de l'éruption. Son étendue varie selon les malades : parfois elle est très peu étendue, de 50 à 100 U.I. chez certains sujets, d'autres fois au contraire elle a une extension considérable, plusieurs milliers d'U.I. à partir de la dose minima efficace chez certains autres ; le plus souvent son étendue est moyenne : quelques centaines d'U.I.

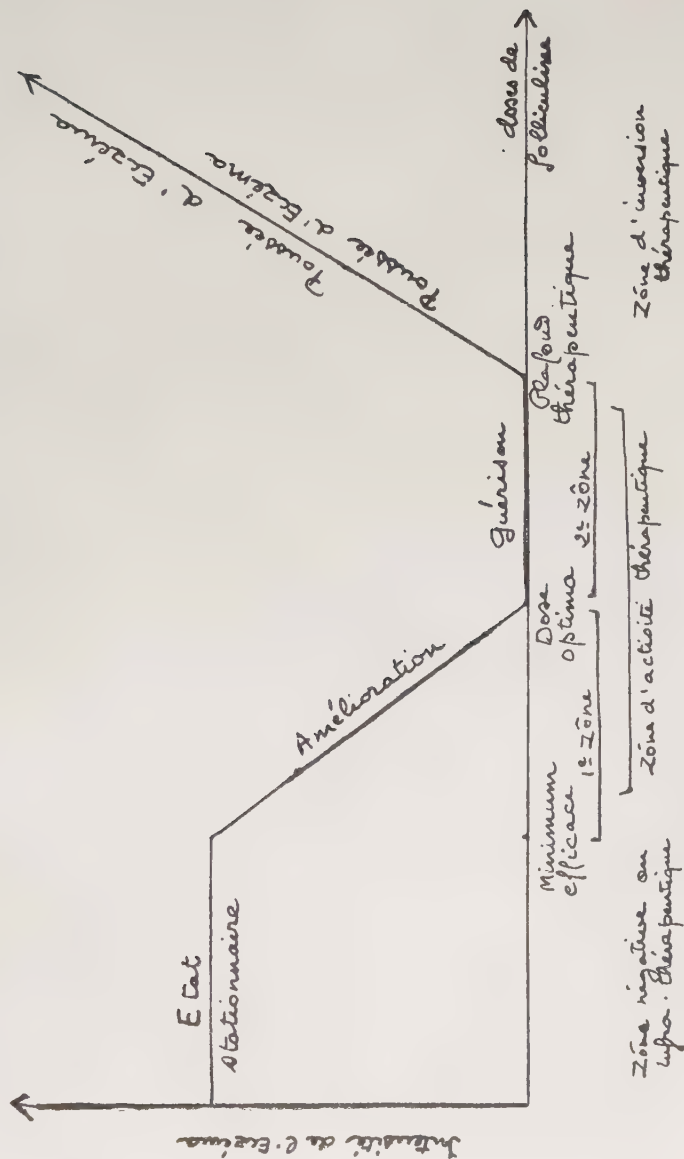
Cette zone d'activité thérapeutique elle-même comprend :

1) une *première zone*, généralement peu étendue, dans des limites peu supérieures à la dose minima efficace et qui est la zone où l'on obtient une action de plus en plus favorable sur l'éruption jusqu'à une dose déterminée qui est :

2) la *dose optima* qui est la dose de folliculine avec laquelle la guérison est obtenue ;

3) une *deuxième zone* qui comprend des doses supérieures à la dose optima est celle où un même résultat favorable sur l'eczéma est obtenu, mais sans aucune amélioration supplémentaire, donc en injectant un surcroît de folliculine inutile, sinon peut-être nuisible.

Courbe de l'évolution d'un eczéma traité par la folliculine à doses progressives



3. — LA DERNIÈRE ET TROISIÈME ZONE ENFIN EST UNE ZONE D'INVERSION THÉRAPEUTIQUE. Le plafond thérapeutique a été dépassé, l'eczéma reparaît et souvent avec une intensité extrême. Nous verrons plus loin quelles explications il convient de donner de ce phénomène.

Par ailleurs, ce qui est vrai dans l'espace est également vrai dans le temps et il convient de noter qu'on observe une variabilité du seuil thérapeutique avec souvent une baisse de la dose optima, à mesure que se poursuit le traitement.

II. — Les incidents observés en cours de traitement

Différents incidents peuvent se produire au cours du traitement de l'eczéma par la folliculine :

1° UNE ABSENCE DE RÉSULTATS peut être observée, l'éruption restant inchangée. Cette absence de résultats ne doit jamais faire renoncer au traitement de l'eczéma par cette hormone, mais au contraire elle doit faire persévérer, car elle indique qu'on se trouve dans la zone négative ;

2° UNE EXAGÉRATION DE L'ECZÉMA ne doit pas non plus faire rejeter la thérapeutique hormonale. Ce mauvais résultat s'explique en effet :

a) — *soit par un excès thérapeutique* (emploi d'une dose excessive) ;

b) — *soit par une faute thérapeutique* du fait d'une erreur dans le diagnostic ayant entraîné par exemple l'emploi de la folliculine au lieu de la lutéine dans un cas où celle-ci se trouvait indiquée.

3° ENFIN, APRÈS UNE AMÉLIORATION SOUVENT NETTE ET RAPIDE, ON PEUT CONSTATER QUE CETTE AMÉLIORATION N'EST QUE PASSAGÈRE ET SE TROUVE SUIVIE D'UNE REPRISE SOUVENT INTENSE DE L'ECZÉMA. Nous allons voir que, dans ce cas encore, avant d'abandonner la thérapeutique endocrinienne, il convient de s'accuser tout d'abord et de rechercher avec soin quelle erreur on a pu commettre, compte tenu de la remarque que nous avons faite sur l'abaissement possible dans le temps du seuil thérapeutique et de la dose optima.

III. — Les conditions nécessaires à l'institution correcte du traitement

Chaque cas d'eczéma traité par les hormones réalise une véritable expérience clinique et biologique. Aucun cas n'est strictement superposable à un autre en apparence semblable et souvent les différences qui existent entre eux sont considérables. C'est assez dire la nécessité d'un examen particulièrement soigneux avant d'entreprendre une thérapeutique de cet ordre. Nous y avons longuement insisté, cet examen ne doit pas se contenter de rechercher les troubles des règles, les incidents de la vie génitale et les rapports qui les lient à l'eczéma, mais encore et surtout les troubles en apparence accessoires : modifications des seins avec la date où elles surviennent, sécrétion cervicale inter-menstruelle qui pour Moricard traduirait l'action de la folliculine, hydropisie pré-menstruelle, etc... Ces éléments réunis ne sont pas toujours suffisants pour faire poser un diagnostic précis, mais ils donnent cependant assez souvent au médecin la possibilité de s'orienter. Les dosages biologiques sont-ils susceptibles d'apporter un secours dans la construction de cet édifice diagnostique ? Nous l'avons cru au début de nos recherches lorsque nous avons vu la fréquence avec laquelle nous rencontrions chez nos malades un taux maximum de folliculine dans le sang inférieur à 30 U.R. Nous ne le pensons plus. La folliculinémie n'est qu'un reflet. Mais ce qu'il faudrait connaître, ce que nous ne pouvons savoir avec suffisamment de certitude à l'heure actuelle, c'est l'état d'équilibre ou de déséquilibre hormonal des humeurs. Seul cet état nous semble avoir une importance certaine. Telle malade en effet dont la folliculinémie est supérieure à 30 U.R. réagit très bien à la folliculine alors que cette hormone aggrave l'eczéma chez telle autre dont le taux de la folliculine dans le sang est identique ou inférieur. C'est dans ces cas d'eczémas aggravés par les doses les plus minimes de folliculine que la progestérone amène au contraire une sédation immédiate.

N'existe-t-il pas cependant un moyen de savoir au moins

approximativement si l'équilibre des hormones ovariennes est ou non réalisé et si la sécrétion du corps jaune est suffisante ? Nous avons dit déjà qu'on ne pouvait faire confiance à l'interférométrie non plus qu'à différentes méthodes proposées. Beaucoup plus susceptible d'intérêt nous apparaît la pratique de la biopsie fonctionnelle de l'endomètre, celui-ci étant considéré comme le reflet de l'activité de la sécrétion ovarienne. Cette exploration cyto-hormonale, couramment pratiquée à l'étranger et surtout aux Etats-Unis, a été introduite en France par Moricard dont les travaux ont été résumés par Pierra Hoon dans sa thèse (1936). Ce procédé d'examen concourt à faire apprécier le degré, le mode, la nature de la sécrétion ovarienne. Nous ne pouvons ici que nous contenter d'en montrer très schématiquement tout l'intérêt. L'action de la folliculine se manifeste par l'apparition de signes de prolifération de l'épithélium utérin, les signes d'activité sécrétoire restant discrets lorsque cette action de la folliculine reste isolée, comme pendant la première phase de cycle menstruel. La présence de lutéine associée à la folliculine qui caractérise la phase pré-menstruelle, est marquée par l'apparition de signes sécrétoires sur la muqueuse du corps et par l'aspect crénelé des tubes glandulaires. Si nous passons alors du physiologique au pathologique, nous constatons que l'absence de folliculine entraîne l'atrophie globale de la muqueuse du tractus génital ; l'absence de lutéine ou bien l'excès de folliculine donne un aspect qui est celui de l'hyperplasie glandulaire kystique de la muqueuse (dystrophie utérine de Lecène). Quant à la surcharge lutéinique elle est caractérisée par la transformation déciduiforme du chorion cytogène. — On voit donc tout l'intérêt du procédé d'autant que cette biopsie fonctionnelle est techniquement facile et bénigne avec une instrumentation appropriée : curettes fines, tubes de Cotte, surtout aspirateur de Novak ne nécessitant ni anesthésie, ni dilatation du col. Cette méthode d'exploration n'en reste pas moins cependant difficile à utiliser chez des malades venant consulter pour un eczéma. Et cela

d'autant plus qu'elle est loin d'être à l'abri de toute critique dans la valeur des indications qu'elle fournit :

— elle n'a plus guère de valeur en dehors des cas extrêmes et bien classés de la gynécologie qui ne nous intéressent que très rarement ici ;

— d'autre part, et Moricard y a insisté, l'absence de lutéine, l'hypolutéinémie, dont précisément il serait désirable d'avoir un test précis, est très difficile à affirmer du fait de l'existence de ce que cet auteur a nommé la « bi-réceptivité conditionnelle ». Cette bi-réceptivité conditionnelle fait que la lutéine peut exister à un taux normal sans que son action se manifeste sur l'utérus. Il convient toutefois de noter, pour atténuer cet argument négatif que Moricard admet, que chez la femme à développement somatique normal, sans lésions trophiques d'un segment quelconque du tractus génital, la réceptivité utérine aux actions hormonales est normale, la muqueuse pouvant alors être considérée comme donnant un reflet exact de l'activité ovarienne.

Cette notion de réceptivité est capitale. Moricard, nous l'avons vu, a eu le très grand mérite d'y insister et nous allons montrer le plus brièvement possible en quoi elle consiste, car nous considérons sa connaissance encore une fois comme essentielle. Cette notion de réceptivité comporte plusieurs ordres de faits :

1) — *Les variations de la réceptivité* : Elles ont pour résultats les variations des effets d'une hormone dans les mêmes conditions d'utilisation :

— la folliculine à des doses identiques ne donne pas toujours une réponse analogue chez des individus de même espèce et de même âge :

— la réceptivité diminue après la castration à mesure que celle-ci devient plus ancienne ;

— les différents récepteurs ont une réceptivité qui varie avec l'âge des sujets (Moricard). Chez la femme adulte la folliculine agit davantage sur le tractus génital alors que chez la petite fille, pendant la période pré-pubère, c'est l'effet mammaire qui est le plus sensible, bien avant que se mani-

feste celui sur la vulve ou sur le vagin, effet mammaire que ne réalisent pas chez l'adulte des doses 10 à 20 fois plus fortes de folliculine.

2) — *La notion de bi-réceptivité conditionnelle* repose sur les actions relatives de la folliculine et de la lutéine. Si la folliculine est en quantité insuffisante, l'effet lutéinique n'apparaît pas ; il manque également quand la folliculine existe en quantité excessive.

3) — *La variation génétique du degré de réceptivité* chez une femme apparemment normale peut aboutir à une malformation congénitale, un utérus bicorne par exemple du fait d'une lésion localisée ayant modifié la réceptivité du canal de Muller à la folliculine. C'est ce que Moricard appelle : « métrose de réceptivité ».

Ainsi, un même ordre de cellules dans une même espèce peut ne pas subir de façon semblable une action hormonale identique :

- du fait de l'individu lui-même ;
- du fait de son âge ;
- du fait de certains facteurs génétiques ;
- du fait enfin de la bi-réceptivité conditionnelle qui rend compte de la perte de réceptivité vis-à-vis d'une même action hormonale.

Il n'en reste pas moins que l'exploration cyto-hormonale reste très digne d'intérêt. Elle apparaît souvent, beaucoup plus que les dosages d'hormones dans le sang ou dans l'urine, comme susceptible d'apporter un complément d'information à l'examen clinique. Celui-ci reste cependant essentiel par sa simplicité dans le cas de nos malades eczémateuses souvent instables et difficiles à convaincre et à fixer.

Un diagnostic de la nature du trouble de la sécrétion ovarienne, aussi précis que possible étant posé, il est nécessaire de franchir un nouveau pas ou plus exactement de rechercher un nouveau progrès dans la connaissance de ce trouble de la sécrétion. Quelle en est l'origine ? Ce trouble est-il d'origine hypophysaire ou bien au contraire d'origine ovarienne primitive ? Maranon a insisté sur l'importance

d'une taille réduite et d'une morphologie modifiée comme plaidant en faveur de l'origine hypophysaire, tout en reconnaissant la valeur modeste de ces indications. Le dosage des hormones gonadotropes n'apporte pas d'éléments pour résoudre cette question. L'épreuve d'Aron serait par contre, pour Stévenin, susceptible de fournir une indication, mais elle est d'une pratique délicate. L'origine génitale primitive pourra être soupçonnée dans les cas où existent de petites hémorragies utérines alternant souvent avec les troubles des règles les plus variées, cas dans lesquels une infection génitale est mise en évidence par l'interrogatoire, l'examen clinique et au besoin la salpingographie. Cette infection génitale existerait pour Bécclère dans 60 % des cas d'hémorragies utérines avant 40 ans.

IV. — Méthode de traitement de l'eczéma par les hormones génitales

Deux cas peuvent se présenter suivant qu'on se trouve en présence d'un diagnostic précis ou pas.

A) *Cas où le diagnostic et les indications thérapeutiques sont précis :*

Dans le cas le moins fréquent où l'on se trouve en possession d'un diagnostic aussi ferme que possible, encore convient-il d'avoir une connaissance suffisante de la physiopathologie génitale pour ne pas appliquer cette thérapeutique hormonale à contre-temps. Ce que nous avons dit antérieurement de cette physio-pathologie fait suffisamment comprendre toute l'importance de cette dernière condition et nous croyons inutile d'y revenir.

Il conviendra donc d'utiliser en temps voulu l'hormone appropriée, c'est-à-dire celle qui correspond à l'indication fournie par l'examen : folliculine dans le cas d'hypofolliculinémie, progestérone dans le cas d'hyperfolliculinémie ou d'hypolutéinémie par exemple.

B) *Mais fréquemment*, et spécialement chez les eczémateux qui bien souvent ne présentent que de légers troubles fonc-

tionnels de la sphère génitale, *aucun diagnostic précis ne peut être porté*. C'est le cas le plus difficile, mais aussi de beaucoup le plus courant, dans l'éventualité que nous considérons ici.

Nous allons envisager la méthode qu'il convient alors d'employer pour n'obtenir qu'un minimum d'erreurs. Nous disons minimum, car dans certains cas les incidents thérapeutiques sont inévitables. C'est pour cette raison qu'il convient d'acquérir l'entière confiance des malades en les avertissant d'avance des difficultés qu'il est possible de rencontrer au cours du traitement. La méthode que nous préconisons est certes très empirique, mais elle a fait ses preuves, car elle est le résultat d'une expérience de 4 ans. Elle seule donne la possibilité d'acquérir un maximum de succès contre un minimum d'accidents ou d'échecs, dans l'état actuel de nos connaissances et de nos moyens d'action.

Partant du fait que les cas les plus fréquents rentrent dans le domaine de l'hypofolliculinémie, *on commencera le traitement par l'emploi de la folliculine, mais à doses prudentes*. En effet, il convient tout d'abord de s'accorder sur ce fait essentiel que la dose à utiliser est *a priori* absolument inconnue et qu'on en est réduit aux tâtonnements : nos observations en donnent une preuve suffisante en montrant que dans certains cas 200 U.I. de folliculine sont nécessaires alors que dans d'autres, on a besoin de 50.000 U.I. C'est pourquoi il est nécessaire de *rejeter systématiquement l'emploi des fortes doses d'emblée* dans le traitement de l'eczéma comme on pourrait être tenté de le faire après lecture des publications des gynécologues (et comme nous l'avons fait d'ailleurs au début de nos entreprises thérapeutiques). *On commencera donc toujours par des doses faibles*, en prévenant les malades qu'il leur faut savoir attendre un résultat qui ne saurait sans danger être recherché rapidement et qu'on doit être amené ainsi progressivement à trouver la dose d'hormone convenable dans leur cas particulier.

On utilisera initialement par exemple des doses de 100 U.I. de folliculine, puis de 200, celles-ci de préférence par la *voie*

intra-dermique plutôt que par les voies sous-cutanée ou intramusculaire. On montera ainsi progressivement jusqu'à des doses de 500, 1.000, 2.000, 5.000, 10.000 U.I. de folliculine et davantage, jusqu'à ce qu'un effet sur l'éruption de l'eczéma soit obtenu, la voie intra-musculaire étant utilisée pour les doses plus fortes. Supposons par exemple que n'obtenant aucun effet avec 500 U.I., on note par contre la disparition de l'eczéma avec une dose de 1.000 U.I. Nous référant alors à ce que nous avons dit antérieurement des différentes zones d'action thérapeutique, nous chercherons à préciser la dose optima ; nous ferons ainsi successivement des injections de 600, 700 U.I. par exemple, *pour nous en tenir désormais à cette dernière dose qui permet ici avec le minimum d'hormone injectée d'obtenir le maximum de résultat.*

Parfois d'emblée, avec une dose minime de 100 U.I. par exemple, *les malades feront une poussée d'eczéma* qui pourra être très intense. *L'erreur de diagnostic* et par suite l'erreur de thérapeutique sont alors certaines. Il convient *de recourir dans ces conditions à l'hormone antagoniste* et de faire usage par conséquent de la progestérone. Avec cette hormone l'emploi des doses fortes d'emblée présente beaucoup moins d'inconvénients : ces doses fortes sont dans la règle sans danger et leur utilisation est même souvent absolument nécessaire. Courrier a montré en effet qu'il faut en gros 40 mgr. de progestérone pour neutraliser l'action de 1 mgr. de folliculine sur l'utérus chez le rat et il serait nécessaire d'utiliser davantage encore de progestérone pour neutraliser l'action de cette même dose de folliculine sur la muqueuse vaginale. Il convient d'ailleurs de noter que Guy-Laroche estime que ce rapport d'antagonisme est généralement moins élevé chez la femme, tout en restant cependant suffisant pour permettre une utilisation immédiatement assez large de la progestérone.

Avec quelle fréquence est-il nécessaire de pratiquer les injections de folliculine ? Il convient de répéter les petites doses (de 100 à 500 U.I. et parfois 1.000) tous les deux à trois jours ou même quatre jours suivant les cas et selon ce

que l'expérience nous enseigne chaque fois. Les doses plus élevées seront renouvelées tous les quatre à sept jours. Rien non plus ici ne l'indique formellement *a priori*. L'observation des malades et ce qu'ils rapportent de leurs constatations personnelles donnent les meilleures indications à cet effet. On espacera les injections le plus possible. Il faut noter qu'il n'est pas rare d'observer une légère poussée, au moins de prurit, le premier jour de l'injection lorsqu'on emploie les doses fortes de 10.000 à 50.000 U.I. La répartition quotidienne semble en effet être maxima le premier jour après l'injection pour diminuer dans les jours suivants : elle n'est donc pas aussi étalée qu'il serait désirable qu'elle le soit. D'autre part, l'effet de ces doses, qui est généralement considéré comme se prolongeant pendant une semaine au minimum, nous a paru le plus souvent ne se manifester qu'au plus pendant quatre à six jours suivant les sujets traités.

Les hormones ovariennes doivent-elles être employées à l'état isolé ?

I) — *L'emploi des hormones gonadotropes* est préconisé par certains auteurs, évidemment en dehors de toute ménopause spontanée ou provoquée :

— dans un but d'excitation de l'ovaire (Courrier) ;

— surtout dans les cas où un usage prolongé des hormones ovariennes apparaît comme probable, afin de prévenir l'inertie du lobe antérieur (Cantilo).

Cet emploi nous paraît judicieux et nous nous sommes toujours trouvé très bien de l'utilisation des hormones gonadotropes. Grâce à leur emploi nous avons pu, en particulier chez l'une de nos malades, abaisser progressivement le seuil folliculinique et la dose thérapeutique pour arriver à la traiter par la folliculine en ingestion alors que nous avions dû commencer son traitement par l'emploi d'injections fortes de folliculine.

Y a-t-il lieu par contre de n'employer que la thérapeutique hypophysaire à l'exclusion des hormones de l'ovaire ? Cette méthode nous paraît un peu aveugle car nous ignorons a

priori totalement quelle sera la réaction de l'ovaire à ce traitement hypophysaire et cette ignorance apparaît particulièrement redoutable dans l'eczéma où l'équilibre à rechercher et à obtenir est si difficile à connaître. C'est pour cette raison que nous n'avons pas utilisé ce procédé qui nous apparaît un peu comme une défaite et qui, pensons-nous, ne doit être réservé qu'à ces cas complexes de dysfonctionnement génital où aucun diagnostic, même très approximatif, ne saurait être porté, où la thérapeutique par les hormones génitales proprement dites ne donne aucun résultat ou n'aboutit qu'à des accidents, cas où en désespoir de cause nous nous en remettons à la nature de choisir un nouvel équilibre que nous sommes incapables, du fait de notre ignorance, de lui fournir.

II) — *La thérapeutique par l'extrait thyroïdien* est considéré par Cantilo comme excito-hypophysaire. Nous n'en avons pas non plus l'expérience, ne l'ayant essayée que dans un cas où son utilisation n'aboutit qu'à un échec (de même d'ailleurs que tous nos essais thérapeutiques). Cette observation que nous considérons comme mal étudiée est comptée dans notre statistique comme un échec absolu. Ce n'est donc pas sur elle qu'instruit par une expérience de quatre années dans la pratique de la thérapeutique hormonale, nous condamnerons cette méthode non plus qu'aucune autre. Disons seulement que nous pensons que ses indications sont beaucoup trop imprécises pour que nous essayions ici d'en ébaucher le moindre schéma.

V. — Les raisons qui permettent d'expliquer les incidents et les échecs, au cours du traitement de l'eczéma par les hormones sexuelles

Quelles sont les raisons susceptibles d'expliquer nos échecs et surtout nos échecs passagers ? Elles peuvent se classer sous différents chefs dont la connaissance est capitale pour tout médecin qui n'a pas une pratique régulière de l'hormonothérapie.

1° LES DOSES INSUFFISANTES : Nous avons vu que celles-ci étaient fréquemment à la base des échecs observés et que l'absence d'activité du traitement ne devait pas conduire à cesser la thérapeutique entreprise mais devait bien au contraire inciter à la poursuivre à des doses progressivement croissantes jusqu'à ce qu'un effet soit obtenu. Il serait, en effet, un peu trop simpliste de penser qu'une dose arbitraire, toujours sensiblement la même, convienne dans tous les cas.

2° L'EMPLOI D'UNE HORMONE AU LIEU D'UNE AUTRE est également fréquemment en cause (emploi par exemple de la folliculine au lieu de la progestérone). Nous avons vu que dans ces cas la plus petite dose de folliculine déterminait une poussée extrêmement marquée et que c'était là l'indication d'une erreur de diagnostic en même temps que celle de l'emploi de la thérapeutique antagoniste de l'hormone précédemment utilisée.

3° L'EMPLOI DE L'HORMONE DANS UN MAUVAIS MOMENT (hautes doses de folliculine dans la première partie du cycle par exemple), *ou bien pendant un temps trop court ou au contraire pendant un temps trop prolongé*, est une faute grave parce que l'utilisation qui en est faite est alors strictement aphysiologique. Nous nous en sommes rendu coupable initialement. Or, encore une fois, cette faute est grave non pas seulement du fait qu'elle peut entraîner des perturbations souvent importantes dans l'évolution de l'eczéma ainsi traité, mais également du fait que des injections de folliculine à des doses trop importantes ou surtout pendant un temps trop prolongé sont susceptibles de déterminer une ovarite scléro-kystique en même temps que parfois des phénomènes de blocage hypophysaire.

4° L'EMPLOI DE DOSES EXCESSIVES ABOUTIT :

- a) en même temps qu'au gaspillage d'un produit coûteux ;
- b) au déclenchement d'une poussée d'eczéma ;

c) il est susceptible en outre d'entraîner des désordres sérieux.

Deux éventualités sont à envisager :

A. — *La dose injectée peut dépasser de très peu le plafond de la zone d'activité* : On a injecté par exemple 300 U.I. de folliculine au lieu de 200 U.I. Le système antagoniste n'est alors généralement pas bloqué et le trouble observé n'est que passager. Il suffit d'attendre un jour ou deux de plus qu'à l'ordinaire avant de pratiquer une nouvelle injection et de reprendre le traitement avec une dose inférieure convenable, dose qu'on recherchera au besoin par la pratique des doses progressives.

B. — *La dose injectée peut dépasser de beaucoup le plafond de la zone d'activité*, le seuil de substitution. C'est dans ces cas qu'on observe le *blocage de l'hypophyse* par la folliculine. Cette notion de blocage a été particulièrement bien étudiée par Zondek. Cet auteur a montré en effet que chez la femme une aménorrhée artificielle de plusieurs semaines pouvait être obtenue du fait de l'inhibition de la fonction gonadotrope de l'hypophyse par la folliculine injectée en quantité excessive. L'administration de doses trop prolongées de folliculine (Del Castillo), de même que l'administration de doses trop fortes (Zondek), est capable de produire cette inhibition, celle-ci étant d'autant plus nette que le traitement folliculinique a été plus prolongé et plus intense.

Secondairement chez l'animal on a pu observer que ce blocage pouvait avoir un retentissement portant également sur la fonction somatotrope de l'hypophyse. L'inhibition ne réside d'ailleurs pas dans une suspension de la sécrétion des hormones hypophysaires, mais bien dans un véritable blocage de leur excrétion, blocage qui n'est dans la règle que partiel, les fonctions thyroïdienne ou corticotrope pouvant par exemple persister.

A quelle thérapeutique doit-on alors avoir recours ? C'est l'hormone gonadotrope qui doit de toute évidence être administrée dans ces cas de blocage par la folliculine. Elle détermine une nouvelle excitation de l'ovaire, sidéré du fait du

blocage de l'hormone gonadotrope de l'hypophyse ; la production de folliculine par l'ovaire ainsi déclenchée amène une excitation de l'hypophyse dont l'excrétion reprend alors normalement et l'on obtient ainsi un retour à l'équilibre antérieur.

Mais, encore une fois, *ces accidents de blocage ne surviennent que par suite d'une faute thérapeutique*. Jamais ils ne sont observés quand on emploie la méthode que nous préconisons des doses progressivement ascendantes. L'absence de ces accidents par l'emploi des extraits totaux, mise en avant par leurs partisans, n'est donc pas un argument réel et il est exceptionnel, d'autre part, d'obtenir de ces extraits un quelconque résultat thérapeutique où l'hormonothérapie par contre fait merveille. Les accidents de blocage ne doivent donc pratiquement pas être observés au cours d'une thérapeutique prudente par la folliculine qui seule (comme d'ailleurs les autres hormones sexuelles) est susceptible de donner des résultats réguliers dans le traitement de l'eczéma.

5° L'EXISTENCE D'ANTI-HORMONES DANS LE SÉRUM est la dernière raison à pouvoir intervenir pour expliquer les incidents thérapeutiques. Leur connaissance est due à Collip. Nous n'avons jamais rencontré cette éventualité dans notre pratique du fait que nous n'avons jamais pratiqué l'hormonothérapie hypophysaire isolément ou seulement alors de façon très passagère. Jamais, en effet, la production d'anti-hormones n'est obtenue avec les hormones cristallisées et en particulier avec la folliculine. Elle peut seulement être déterminée par des hormones qui ne se présentent pas à l'état pur, comme les hormones hypophysaires et les prolans : hormone thyroïdienne (Collip et Anderson), hormones gonadotropes (Sélye, Thomson, Bachman et Hertz).

Les anti-hormones constituent un état réfractaire inhérent au sérum, puisque cet état réfractaire peut être transmis par injection. Cet état réfractaire pourrait apparaître spontanément, selon certains auteurs, chez la femme pendant la

gravidité (Trendelenbourg, Kastner, Dietel, Schockaert) comme au cours de certaines dysménorrhées (Durupt, Guy-Laroche et Simonnet). Ces anti-hormones sont, à l'heure actuelle, considérés comme des anticorps, mais non pas tant de l'hormone elle-même que probablement du « ballast protéique » qui l'accompagne (Parkes, Aron, Oudet). Toutefois il convient de remarquer, en admettant que les anti-hormones ne soient que des anticorps dirigés contre les impuretés qui accompagnent les hormones, qu'on ne peut qu'être frappé de la spécificité de ces matières protéiques comme du fait que l'hormone qui leur est associée est influencée au point d'en être complètement inactivée (Simonnet). Ces faits ont conduit à imaginer la liaison dans l'organisme des principes hormonaux, considérés comme des espèces chimiques de faible poids moléculaire, avec des molécules protidiques ou autres de grandes dimensions susceptibles d'activer ou de suspendre leurs effets physiologiques (Rémy Collin). Cette question paraît devoir résoudre le problème de la spécificité comme celui de la multiplicité des hormones et en particulier des hormones hypophysaires.

Quoi qu'il en soit, différentes thérapeutiques ont été proposées pour neutraliser ces anti-hormones : emploi de fortes doses de prolan non inhibé par les anti-hormones hypophysaires, tentatives d'auto-immunisation à partir des urines, irradiation de l'hypophyse enfin (May et Layani). Tous ces traitements sont entachés de très nombreux échecs et l'existence de ces anti-hormones reste un point noir dans la thérapeutique par les hormones gonadotropes, ce qui est un argument de plus contre leur emploi systématique et isolé, tel que le préconisent certains auteurs.

VI. — Les limites du traitement de l'eczéma par les hormones sexuelles

Un dernier point reste à traiter. Que convient-il de rechercher dans le traitement de l'eczéma par les hormones génitales ? Doit-on se contenter d'obtenir la guérison de l'ec-

zéma ou bien doit-on désirer davantage et chercher à modifier les troubles génitaux parallèlement observés ?

1. — *Dans certains cas le problème est facilement résolu, car la guérison de l'eczéma et celle de ces troubles génitaux vont de pair.* Plusieurs de nos observations en font foi.

2° *Mais bien souvent existe une dissociation très nette dans l'action des hormones.* Alors qu'une quantité relativement minime de folliculine suffit par exemple pour faire disparaître l'éruption d'eczéma, cette même quantité de folliculine laisse persister les troubles génitaux dans leur totalité ou en partie seulement. Ces troubles génitaux, pour être modifiés, exigent en général des doses d'hormones beaucoup plus élevées. Nous avons au début recherché coûte que coûte l'amélioration des deux ordres de symptômes ; nous y avons complètement renoncé depuis. Il faut savoir être modeste. *La guérison de l'eczéma obtenue, il ne faut pas chercher davantage sous peine de déterminer souvent des poussées cutanées* très intenses en augmentant les doses d'hormones pour guérir les troubles génitaux. Il faut bien connaître ce fait de la dissociation des seuils thérapeutiques, car sa méconnaissance est toujours une source possible d'accidents.

Nous reviendrons dans le chapitre suivant sur cette notion de seuils variables des hormones selon les organes et selon les tissus, mais elle mérite déjà que nous nous y arrêtions quelque peu ici. Expérimentalement, chez le rat, Courrier a montré en effet que si la dihydrofolliculine neutralise quarante fois environ son poids de progestérone dans son action sur la muqueuse utérine, elle neutralise de 2 à 400 fois son poids de cette même hormone dans son action sur le vagin. Dans la ménopause, la restauration de la muqueuse et des voies génitales ne peut être réalisée que par des doses sensiblement supérieures à celles qui suffisent pour atténuer les malaises fonctionnels observés à cette époque. « Toutes les conséquences anatomiques ou fonctionnelles peuvent être corrigées, a écrit Guy Laroche, mais il semble préférable de limiter ses ambitions à la simple amélioration des troubles cliniques ». Ainsi apparaît la notion de seuil, seuil

de la folliculine différent pour l'utérus et le vagin, différent également, imagine-t-on, pour le tégument. Julius Bauer en a donné une interprétation élégante : « Tous les tissus d'un même individu n'ont pas toujours besoin de la même quantité d'hormone ; le seuil de l'action hormonale pour les divers organes n'est pas semblable. Ces irrégularités se rencontrent surtout chez les sujets à constitution anormale et dégénérative, déséquilibrés physiques ou moraux. Ils constituent le cadre de la dysharmonie hormonale. Si un jeune homme n'a d'autre anomalie qu'une absence de barbe, il n'est pas pour cela un hypogénital : le trouble ne porte pas sur ses testicules dont la fonction suffit apparemment pour tout le reste du corps, mais seulement sur la peau de la figure qui, seule, ne réagit pas à la stimulation testiculaire ». Ainsi se trouve confirmée la nécessité qu'il y a de se contenter de guérir l'eczéma et de ne pas chercher davantage.

CHAPITRE VI

IMPORTANCE DE LA NOTION DU DESEQUILIBRE DES HORMONES GENITALES DANS LA PATHOGENIE DE L'ECZEMA

En quoi les notions que nous venons d'exposer concourent-elles à mieux nous faire comprendre le mécanisme de l'eczéma ?

Tout ce que nous avons dit précédemment montre l'importance du déséquilibre des hormones génitales dans le terrain eczémateux.

1° *Nos observations chez la femme montrent la variété de ce déséquilibre génital* qui peut aussi bien consister par exemple en une hyperfolliculinie qu'en une hypofolliculinie. Ce rôle de l'hyperfolliculinie nous a été démontré par l'observation suivante, véritablement expérimentale, et que nous considérons comme capitale :

Mlle S..., 27 ans, nous est adressée pour un eczéma diffus d'autant de quelques jours et fait de petites plaques vésiculeuses et très prurigineuses, disséminées sur les quatre membres, le thorax, le cou et la face. Elle a toujours été bien réglée, mais le mois précédent elle n'a pas vu ses règles, et, se jugeant enceinte, dix jours après la date normale de ses règles, elle se fait injecter dans un but abortif 150.000 U.I. de di-hydrofolliculine. Aucun effet abortif ne fut obtenu, mais la malade ressentit de violentes douleurs ovariennes du côté droit où l'ovaire est douloureux et palpable au toucher vaginal qui révèle en même temps un utérus gros et dur plus volumineux que ne le comporterait une grossesse de six semaines au plus ; il existe une tension très douloureuse des seins extrêmement augmentés de volume. La poussée d'ec-

zéma est apparue deux jours après l'injection de folliculine. Jamais la malade n'a présenté d'eczéma auparavant. Cet eczéma apparaît donc bien comme le résultat du déséquilibre causé par l'injection massive de folliculine dans les trois premières semaines d'une grossesse où, comme nous l'avons dit précédemment, la prédominance du corps jaune est la marque essentielle. L'eczéma disparut après dix jours environ d'une manière définitive (contrôlée à deux ans d'intervalle) et la grossesse évolua normalement par la suite.

2° *Dans un certain nombre de cas, cependant, le fonctionnement de l'appareil génital apparaît comme sensiblement normal.* Nous pensons alors que l'eczéma dans ces cas peut relever de troubles de l'intersexualité. Deux observations d'eczéma chez l'homme vont apporter la confirmation de ce que nous avançons :

1^{re} obs. — Le jeune Ch..., 20 ans, ancien asthmatique, a de l'eczéma depuis deux ans, d'abord aux jambes, puis en larges placards très prurigineux sur la face externe et postérieure des deux bras et des avant-bras, le tout sans aucune modification depuis deux ans. C'est un adénoïdien qui a fait autrefois un séjour à Hendaye pour adénopathie trachéo-bronchique. Il est petit, malingre, très velu et a de grosses prétentions au point de vue génital.

Nous essayons chez lui la folliculine en injections intra-dermiques à raison tout d'abord de 100 U.I. tous les deux jours, sans résultat ; l'injection de 200 U.I. dans les mêmes conditions amène par contre en quinze jours la disparition totale de l'eczéma.

Résultat définitif.

2^e obs. — Le jeune L..., 22 ans, nous est envoyé pour un eczéma datant de deux ans, eczéma généralisé aux quatre membres avec maximum aux plis de flexion, au thorax, à la face où il est cependant moins important. Ce malade a fait une tuberculose pulmonaire quatre ans auparavant, tuberculose traitée par un pneumothorax et actuellement guérie. Aucun trouble digestif, aucune amélioration par les différentes thérapeutiques de l'eczéma (pommades diverses, auto-hémothérapie, hyposulfite, médication acide ou alcaline).

Le sujet est de taille au-dessous de la moyenne, grêle, avec un aspect un peu féminin doublé de manières également assez effé-

minées. Ce comportement éveille notre attention et l'interrogatoire confirme que le sujet, pendant son séjour en sanatorium, a contracté des habitudes de pédérastie passive.

Nous décidons un traitement par le propionate de testostérone. Dès la première injection de 10 mgr. se produit dans les douze heures qui suivent une poussée d'eczéma extrêmement intense. La poussée étant calmée, nous essayons alors de l'injection de 100 U.I. de folliculine : nouvelle poussée aussi intense qu'avec le testostérone. C'est alors que, persuadé que nous parviendrons à un résultat en suivant la première voie qui nous paraissait spécialement indiquée, nous injectons de nouveau de la testostérone, mais pensant avoir commis une erreur de posologie nous injectons cette fois seulement 1 mgr. intra-dermique tous les deux jours. En une semaine nous obtenons le nettoyage complet de cet eczéma qui durait depuis deux ans.

Guérison définitive, avec reprise cependant au bout de trois semaines d'interruption de traitement, la reprise du traitement amenant à nouveau la disparition de l'eczéma.

Ces observations sont, semble-t-il, suffisamment démonstratives. Elles aident à saisir toute *l'importance de ces troubles de la sexualité où existe un déséquilibre plus ou moins évident des hormones mâles et femelles*. Ces états sont encore mal connus, mais leur intérêt apparaît chaque jour comme de plus en plus grand, comme devant entrer chaque fois en considération lorsque le trouble de l'appareil génital lui-même ne semble pas évident.

3° Il n'en reste pas moins cependant que, d'une part, *tous les déséquilibres sexuels n'aboutissent pas à l'apparition d'un eczéma*, et que, d'autre part, *il est souvent impossible de mettre en évidence le moindre déséquilibre apparent de cet ordre*. Le déséquilibre général ne semblant pas ainsi suffisant pour expliquer ces cas, un trouble local apparaît alors nécessaire.

a) L'HYPOTHÈSE DE L'EXISTENCE DE SEUILS HORMONAUX DIFFÉRENTS pour les divers éléments de l'organisme dont la peau a été émise, nous l'avons vu, par Ludwig Bauer. Il est possible que ces seuils varient également suivant les différentes parties de la peau, cela d'ailleurs pour des raisons que nous ignorons totalement (hyporéceptivité ? hyperrécep-

tivité ?). L'expérience nous a montré, notamment dans les cas où existait une dissociation entre le seuil thérapeutique des troubles cutanés et celui des troubles génitaux (cas où nous estimons qu'on doit se contenter de rechercher l'amélioration de la peau), qu'une même dose avait un effet d'autant plus net qu'elle était appliquée localement près de la plaque d'eczéma ou en pleine plaque d'eczéma qu'injectée à distance dans les mêmes conditions, c'est-à-dire dans le derme. Une objection aurait pu s'élever, et on aurait pu penser qu'il s'agissait d'une action purement mécanique : en injectant également dans le derme de l'histidine systématiquement chez un certain nombre de malades, nous n'avons jamais observé d'autres résultats que parfois une sédation du prurit au cours de ces eczémas qui guérissaient ensuite fréquemment par la folliculine. Ainsi se trouvait levée l'objection en question. Nous avons essayé également pendant un certain temps d'une pommade à la folliculine : dans deux cas elle a pu apporter une sédation remarquable, mais dans plusieurs autres, au contraire, une poussée fut déclenchée lors de son application. De tels faits se conçoivent fort bien, la concentration de cette pommade restant toujours la même et ne pouvant convenir à des cas où, nous l'avons vu, il serait nécessaire qu'elle varie dans des proportions considérables ; son emploi est donc à rejeter formellement, du fait du manque de souplesse de cette méthode thérapeutique.

b) Il est possible que cette notion de seuils réponde à un certain nombre de faits, mais une autre explication, pensons-nous, mérite d'être prise en considération avec plus d'attention encore. On peut penser que *l'eczéma relève de troubles locaux du métabolisme du cholestérol et des hormones génitales*.

I. — Une première question se pose à ce propos : *la folliculine est-elle une hormone d'origine ovarienne ?* Cette question, posée par Séguy en 1935, un certain nombre de faits paraissent y répondre, qui semblent contredire les opinions jusque-là classiques.

Nous passerons sur les arguments qui s'attaquent à la

notion de production de la folliculine par le follicule ovarien. Ils s'avèrent désormais un peu inutiles puisqu'on a de bonnes raisons de penser aujourd'hui que le rôle de sécrétion de la folliculine dans l'ovaire appartient aux cellules de la thèque interne (Probstner, Ascheim, Zondek, Moricard) qui possèdent un chondriome, une zone de Golgi et une organisation endocrinienne ; les cellules de la granulosa, au contraire, ne possèdent pas cette organisation endocrinienne et seraient chargées d'assurer la sécrétion du liquide folliculaire.

De même l'argument de la pauvreté de l'ovaire en folliculine (il en faudrait 50 tonnes pour produire un gramme de folliculine pour Girard) n'a guère de valeur car la quantité d'hormones qui existe à un moment donné dans un organe ne peut renseigner sur son débit sécrétoire.

Il n'en reste pas moins que *la production extra-ovarienne de la folliculine est certaine* :

— chez la femme gravide le taux élevé de la folliculine s'explique par sa production, au moins pour une très grande part, par le placenta. La castration au deuxième mois ne diminue pas le taux de la folliculine circulante (Brindeau et Hinglais) ;

— chez l'homme le taux de la folliculine urinaire est sensiblement le même que chez la femme et il est plus élevé chez l'étalon que chez la jument (Girard). La formation de folliculine par le testicule, sans qu'on sache quelles cellules sont en cause dans sa production, apparaît donc incontestable ; Zondek a d'ailleurs montré la richesse du testicule en folliculine.

— Mais c'est l'existence chez la femme ménopausée et surtout chez la femme castrée de folliculine à des taux parfois égaux ou même supérieurs à ceux de la femme normale, qui pose le problème avec son maximum d'acuité. Ni l'origine alimentaire, ni la possibilité de résidus ovariens ou d'ovaires surnuméraires ne suffisent pour satisfaire l'esprit. Force est donc d'admettre que tous les tissus sont formateurs de folliculine, hypothèse acceptée d'ailleurs, semble-t-

il, par Simonnet qui la juge pour le moins séduisante. Ainsi la folliculine serait produite dans l'intimité même des tissus et elle témoignerait des réactions chimiques dues à l'activité cellulaire. Plus un tissu serait jeune, plus il présenterait un grand nombre de mitoses ou d'activités chondriales et plus on trouverait de folliculine à son niveau. D'où la richesse en cette hormone du placenta, des reins et enfin de la peau.

II. — *La peau*, en effet, qui nous intéresse plus spécialement, *contient des quantités non négligeables de folliculine*, ce qui s'explique par le fait de la multiplication et de la reproduction permanente des cellules malpighiennes. Silberstein et Engel, en irradiant la peau, ont obtenu la formation d'un corps œstrogène produisant un enrichissement local de celle-ci en corps de cette nature, en même temps qu'ils constataient la libération et la diffusion de ce corps œstrogène dans le tégument et dans l'organisme.

III. — Tout ceci nous amène à rechercher *l'origine chimique des hormones mâles et femelles* qui apparaissent directement en cause dans la question qui nous intéresse ici. Les rapports des hormones sexuelles et du cholestérol ressortent de toute évidence de l'examen et de la comparaison des formules de ces corps. Ces rapports ont été mis hors de doute par les recherches chimiques de ces dernières années, qui ont permis la synthèse de ces hormones à partir du cholestérol ou d'un stérol voisin. En fait, on ne sait pas encore si les hormones sexuelles dérivent directement du cholestérol ou bien si, comme l'hypothèse en a été formulée, elles ne dérivent pas de petits groupes d'atomes comme le cholestérol lui-même. Quoi qu'il en soit, le rôle physiologique considérable du cholestérol est ainsi démontré. Il peut donner naissance à toute une série de substances actives dont les hormones sexuelles, se rattachant comme lui à un carbure saturé fondamental, le stérane. Les hormones femelles du type de la folliculine diffèrent entre elles par l'introduction de doubles liaisons amenant une diminution de leur activité physiologique. Les hormones mâles se distinguent chimiquement des hormones femelles uniquement par l'existence dans

leur formule d'une chaîne cyclique non saturée. Les cortines de la surrénale ont la même structure générale que la progestérone, elle-même très voisine de la testostérone et de l'androsténone ; dans toutes existe un noyau non saturé. Parmi les hormones sexuelles, une seule présente une activité exclusive, uniquement femelle, c'est la progestérone. Les autres sont généralement à propriété prépondérante, prépondérance femelle comme la folliculine ou prépondérance mâle comme la testostérone, mais il existe une hormone véritablement ambo-sexuelle, la transdéhydro-androstérone. La non spécificité des hormones qui, au début, a beaucoup étonné devient moins étrange si l'on admet que ces hormones ne sont que des produits occasionnels du métabolisme. Pour les chimistes, et pour Ruzicka en particulier, les hormones qui sont dérivées de certaines protéines pour les unes ou du cholestérol pour les autres ne sont probablement que des substances du métabolisme auxquelles l'organisme s'est accoutumé à un point tel qu'elles sont devenues dans la suite indispensables au développement normal du processus vital. Aucun rapport n'existerait entre leur origine et leur fonction physiologique définitive dans l'organisme ; on conçoit ainsi difficilement que des substances devenues fortuitement importantes pour la vie soient spécifiques et irremplaçables. Ce point de vue n'est plus soutenable aujourd'hui où l'existence de produits œstrogènes très éloignés de la folliculine et ayant cependant sensiblement la même activité, telle que le para-propénylphénol de Dodds et Cook, est bien connue.

Si nous nous résumons, nous voyons que le déséquilibre des hormones sexuelles au niveau de la peau peut ainsi résulter :

- 1° d'un trouble du fonctionnement des glandes génitales ;
- 2° d'un déséquilibre intersexuel ;
- 3° d'un trouble du métabolisme cutané du cholestérol ou des hormones sexuelles dont on peut concevoir la facilité de production, les hormones en question se trouvant constituer autant de stades dans la transformation du cholestérol.

Comment agit en dernier lieu ce déséquilibre local des hormones sexuelles pour qu'on assiste à la production de l'eczéma ?

L'action des hormones se manifeste en dernière analyse sur le protoplasma des cellules. « Il s'agit d'une action chimique d'une espèce particulière, transitoire et réversible, qu'on peut se représenter comme une modification physico-chimique, un changement de phase du protoplasme ou du gliode de l'élément réactionnel » (Rémy Collin). L'analyse des phénomènes dans le cas de la cellule pigmentaire a conduit à cette idée que les hormones agissent en fin de compte sur la structure du protoplasme en y provoquant des modifications réversibles.

— L'effet dynamogénique correspond à une suractivité cellulaire, elle s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité cellulaire et de sa teneur en eau. C'est la gliocinèse de Lopicque et cet état correspond probablement à l'état de porosité cutanée sur lequel insiste le Professeur Gougerot.

— L'effet inhibiteur correspond à une suspension d'activité cellulaire ; il est lié à une diminution de la perméabilité et de la teneur en eau. C'est la gliosclérie de Lopicque.

Ainsi l'action des hormones est en dernier lieu liée à un déplacement d'ions et à une modification du pH cellulaire de l'organe réactionnel. Cette action apparaît très souvent directe et est longtemps apparue uniquement telle.

Il semble bien aujourd'hui qu'un intermédiaire entre hormone et cellule réceptrice soit peut-être parfois nécessaire ; certaines expériences de Verne semblent l'avoir démontré. Cet auteur, examinant des cultures d'épithélium utérin sur un milieu enrichi en folliculine, constate que l'amélioration des cultures n'est obtenue que si l'organisme d'où provient l'explantat a été folliculinisé au préalable. Il est donc nécessaire, au moins dans certains cas, que la folliculine réalise une transformation ou une combinaison ou bien qu'elle soit activée par une autre substance pour pouvoir agir. Cet intermédiaire pour Rémy Collin pourrait être le système nerveux et cet auteur insiste sur ce fait que le système nerveux

est partout, que les expériences dites d'énervation, sont toutes passibles de critique, car elles ne tiennent pas compte de l'existence d'un système nerveux autonome. Or, précisément, certains travaux de Champy et Dreyfuss semblent bien démontrer que les hormones et notamment la folliculine peuvent agir par l'intermédiaire de ce système nerveux autonome.

Dès lors, la nécessité de l'existence d'un antigène ou de ce qu'on convient d'appeler ainsi *apparaît superflue pour expliquer l'eczéma*. Il semble plus exact de penser que *les produits les plus normaux du métabolisme, parvenant au niveau de cellules malpighiennes plus ou moins diminuées dans leur perméabilité et leurs fonctions, sont susceptibles d'y déterminer les mêmes troubles que ceux que produirait l'introduction de substances antigènes plus ou moins réputées comme telles*.

Le *blocage du système réticulo-endothélial* qui existe dans certains cas de déséquilibre des hormones génitales, comme l'a montré Leczinski, permet d'autre part l'arrivée au niveau des cellules épidermiques de substances qui, normalement, ne lui parviennent pas ou bien qui ne lui parviennent qu'en quantité très inférieure. Ainsi s'expliquerait la fréquence avec laquelle on rencontre l'eczéma au cours de certaines affections du système réticulo-endothélial et spécialement au cours du mycosis fongoïde (Touraine).

Si l'on admet, comme le pense Séguy, que la production de folliculine est en rapport avec la multiplication des cellules, *l'équilibre local peut dépendre de l'hypophyse*. Moricard a montré en effet que l'action la plus constante de celle-ci était de commander l'action mitotique des cellules, aussi bien somatiques que séminales, et l'on peut penser qu'ainsi cette mitosine tient sous sa dépendance la production locale de la folliculine.

Cette assertion repose sur des bases assez valables. C'est ainsi que, pendant la gestation, la prolifération des cellules cutanées est plus active et la hauteur de la couche non kératinisée de l'épiderme devient beaucoup plus considérable ; il

y a conservation de cette activité, bien qu'à un moindre degré, au cours de l'allaitement. Lœb et Haven l'ont démontré chez le cobaye femelle dont l'épiderme a une prolifération normalement très inférieure à celle du mâle. Le nombre de mitoses, faible pendant la période folliculaire et la période lutéinique, se relève à la fin de celle-ci, avant les règles. Par ailleurs, chez les femmes hystérectomisées, on note également une activité mitotique supérieure à celle des mâles, l'épiderme ayant en outre chez elles aussi une faible tendance à la kératinisation. Cette suractivité constatée au cours de la grossesse est probablement en rapport avec la suractivité de l'hypophyse ou tout au moins avec la production en très grande abondance d'hormone parahypophysaire par cette glande et par le placenta. La peau de la femme enceinte est d'ailleurs riche en prolane. Heine l'a mis en évidence dans les vésicules cutanées, mais surtout Lœser avec des extraits aqueux de peau de femmes enceintes a pu déterminer une puberté anticipée chez le rat impubère, et cela d'autant plus que les fragments étaient prélevés plus au début de la grossesse ; cette épreuve restait négative au contraire chez les femmes normales ou huit jours après un avortement. Par ailleurs, Consoli aurait trouvé du prolane dans la sueur des femmes enceintes.

La lésion initiale cellulaire de l'eczéma étant constituée, une réaction de défense, selon le terme employé à si juste titre par le Professeur Gougerot, se produit. La peau se défend, d'après lui, par cinq procédés : l'inflammation qui explique la rougeur et la chaleur ; la dilution par l'œdème ; la neutralisation par la sérosité de cet œdème (NaCl, substances protéiques, etc.) ; la neutralisation par les tissus cutanés ; l'élimination par la sérosité de l'eczéma.

C'est dans la production de ces manifestations fonctionnelles et inflammatoires que le système neuro-végétatif nous paraît encore et surtout devoir intervenir. En effet, l'aspect inflammatoire des eczémas est extrêmement variable ; il existe des eczémas aigus extrêmement inflammatoires et, à l'opposé, des eczémas chroniques avec un minimum de si-

gnes d'inflammation, tous les cas intermédiaires pouvant être observés : c'est ici, nous semble-t-il, que le système nerveux peut jouer son rôle. Notons par ailleurs que la folliculine est parasympathicotonique (Mavromati), qu'elle est vasodilatatrice ; son action est en effet entravée par les sympathicotoniques et par les paralysants du parasympathique. Il est facile de concevoir dans ces conditions que, *selon l'état d'équilibre du système neuro-végétatif et selon l'état d'équilibre local des hormones sexuelles, différentes éventualités puissent se produire qui se traduisent par des variations souvent très importantes tant dans l'aspect inflammatoire que dans la symptomatologie fonctionnelle.*

Il semble d'ailleurs que le rôle du système neuro-végétatif soit beaucoup plus étendu encore. En effet, *l'hypophyse est en relation avec l'hypothalamus* qui reçoit les excitations de cette glande par différentes voies : neurocrinie interstitielle (Collin, Roussy et Mosinger), hydrencéphalocrinie, hémoneurocrinie (Popa et Fielding, Collin). Cette glande est par ailleurs soumise au moins partiellement comme toutes les glandes endocrines au système nerveux (Aschner considère que pour le corps thyroïde l'énervation entraîne une diminution de fonction d'environ 20 %). Ce système nerveux pour l'hypophyse est représenté par un double système :

— par l'hypothalamus tout d'abord, qui lui envoie son faisceau hypothalamo-pituitaire ;

— par le ganglion sympathique cervical supérieur. Cette dernière formation règle en grande partie le jeu fonctionnel de l'hypophyse et par l'intermédiaire de celle-ci le fonctionnement de l'hypothalamus qu'on peut considérer comme faisant partie du système parasympathique dont il représente à cet étage un véritable centre à détermination pituitaire.

Or ce système neuro-végétatif est d'une sensibilité extrême et cette sensibilité peut expliquer nombre des influences auxquelles semble réagir l'eczéma :

— *les variations de climat ;*

— *les variations de saison* (pour Walter l'eczéma serait plus fréquent en mars et en avril, plus rare en mai).

— *les variations barométriques brusques* susceptibles d'inverser l'équilibre neuro-végétatif comme l'ont montré Kohn, Santenoise et Spillmann. Ce sont surtout les changements brusques qui paraissent en cause par défaut d'adaptation de l'organisme aux variations des conditions extérieures.

— C'est également cette influence du système nerveux qui explique *les actions du milieu*. On connaît aujourd'hui de façon certaine l'existence de *réflexes opto-sexuels* : *l'influence de la lumière par l'intermédiaire de l'œil sur l'hypophyse* et sa sécrétion mélanophorique a été démontrée. L'excitation lumineuse semble agir chimiquement sur les cellules glandulaires (Kohler et Rodewald, Florentin et Stutinski, Jores).

— C'est de cette façon enfin que peut s'expliquer *l'influence du psychisme, des émotions* sur l'eczéma, les relations existant entre le cortex et l'hypothalamus se trouvant aujourd'hui parfaitement démontrées (Roussy et Mosinger).

L'influence de l'alimentation dans certains cas peut également s'intégrer dans cette explication de l'eczéma apportée par la notion d'eczéma d'origine endocrinienne. On a beaucoup insisté ces dernières années sur *les relations très proches qui existent entre les hormones et les vitamines* (Mme Randoin, Mouriquand, von Euler). Certains organismes sont susceptibles de réaliser la synthèse de certaines vitamines, et il est, par contre, des hormones qui peuvent exister en dehors de l'organisme humain. Giroud a montré par ailleurs l'existence d'un cycle de la vitamine C dans l'ovaire entièrement superposable au cycle sexuel, comme si la sécrétion de la progestérone par le corps jaune nécessitait une forte concentration de celui-ci en acide ascorbique. Sanchez Rodriguez a constaté que le benzoate d'œstradiol empêchait la polynévrite chez les pigeons carencés en vitamine B. La carence en vitamine E entraîne des effets analogues à ceux de l'hypophysectomie ; son administration à un organe infantile provoque l'apparition des règles et détermine l'hypertrophie du système génital comme le prolane (Verzar). Cette vi-

tamine E, pour Rowlands et Singer, favoriserait la formation d'hormone gonadotrope, à condition qu'elle ne se trouve pas en excès, ce qui entraînerait alors un déséquilibre (Nielsen). *A ce déséquilibre hormonal auquel peut participer, pour une part dont nous ignorons encore l'étendue, un déséquilibre en vitamines, peut peut-être s'ajouter un déséquilibre alimentaire.* Ce déséquilibre alimentaire, dont les travaux de ces dernières années et ceux de Mme Randoin et Simonnet, de Lecocq en particulier, ont bien montré l'importance, entrerait pour une très grande part dans le déterminisme des troubles observés au cours de certaines carences, troubles antérieurement considérés comme relevant purement d'une carence en vitamines.

Tel est le bilan bien incomplet des notions que l'étude des hormones génitales dans l'eczéma nous a permis d'apporter. Quelqu'incomplète que se montre notre étude, elle nous paraît cependant ouvrir des horizons nouveaux : la notion du terrain de déséquilibre endocrinien apparaît, pensons-nous, plus précise qu'antérieurement, ainsi peut-être que le mode d'action de ce terrain dans l'eczéma dont la conception générale apparaît pour nous, de la sorte, singulièrement modifiée.

CONCLUSIONS

I. — L'eczéma est un mode de réaction cutanée caractérisé anatomiquement par sa lésion initiale cellulaire épidermique aboutissant à la constitution d'une vésiculette primordiale. Les lésions classiques de l'eczéma lui sont secondaires.

Le mécanisme pathogénique de l'eczéma est très discuté. De son étude critique ressortent les faits essentiels suivants :

— la fréquence de l'existence des eczémas où aucune cause déclenchante apparente ne peut être mise en évidence ;

— la nécessité de l'existence d'un terrain spécial pour qu'apparaisse l'eczéma. Les troubles rénaux, intestinaux, hépatiques, etc., sont insuffisants pour expliquer les eczémas dits auto-toxiques. En effet ils ne peuvent très souvent pas être mis en évidence au cours de ces eczémas chroniques désespérants que les anciens auteurs groupaient sous le vocable d'eczéma-maladie. L'existence d'un terrain général est insuffisante pour expliquer l'eczéma, car un même terrain peut, selon les cas, s'accompagner ou ne pas s'accompagner d'eczéma, ou bien peut comporter l'existence d'affections différentes telles que l'asthme, le prurigo, l'urticaire. Un terrain local spécial est donc nécessaire pour qu'un eczéma se constitue.

II. — Nous avons recherché par une étude clinique, biologique et thérapeutique, quel pouvait être le rôle des hormones génitales dans ces cas et comment la thérapeutique hormonale pouvait permettre de les traiter. De l'ensemble de

cette étude qui porte sur 25 observations de base, puis sur un certain nombre d'autres, ressortent les faits suivants :

— la fréquence des troubles du fonctionnement de l'appareil génital chez les femmes atteintes d'eczéma ;

— la fréquence avec laquelle ces troubles influent sur l'évolution de l'eczéma ;

— la fréquence avec laquelle on constate dans le sang une modification du taux de la folliculine, une hypofolliculinémie en général. Il est à noter cependant que l'état d'équilibre des hormones génitales dans le sang semble, en fait, beaucoup plus important à considérer que la valeur absolue de son taux de folliculine.

— la fréquence avec laquelle la thérapeutique hormonale est susceptible d'amener la guérison. Un diagnostic aussi précis que possible de la nature exacte du trouble endocrinien doit être porté avant d'entreprendre ce traitement. On emploiera la méthode des doses progressives que nous préconisons, très souple et qui permet l'obtention de résultats avec le minimum d'incidents.

— l'existence d'eczémas où ne se constatent pas de troubles des fonctions génitales et où cependant la thérapeutique par les hormones sexuelles amène la guérison est relativement fréquente. Elle amène à penser que :

1° Certains eczémas sont dus à un trouble de l'équilibre sexuel (déséquilibre entre hormones mâles et femelles) ;

2° d'autres eczémas relèvent d'un trouble de l'équilibre hormonal local : soit qu'il y ait abaissement ou modification de seuil, soit qu'existe un trouble du métabolisme local du cholestérol ou des hormones au niveau du tégument.

III. — La notion de l'eczéma endocrinien par déséquilibre des hormones sexuelles au niveau du corps muqueux explique la constitution et le renouvellement de la lésion initiale de l'eczéma par action physico-chimique locale des hormones. Ce changement dans l'équilibre des cellules explique que des produits normaux du métabolisme parvenant à la peau entraînent de l'eczéma alors qu'ils sont parfaitement sup-

portés chez des individus dont les cellules malpighiennes sont normales.

La notion de relations entre les glandes endocrines et les hormones d'une part, et le système neuro-végétatif d'autre part, explique :

— l'état inflammatoire et l'œdème observés au cours de l'eczéma, lesquels sont plus ou moins marqués selon les cas;

— les influences du climat, de la température, des chutes barométriques, de la lumière, du psychisme, des émotions.

La notion des relations entre les vitamines et les hormones et de leurs analogies explique enfin l'influence possible de l'alimentation, celle-ci pouvant comporter une richesse plus ou moins grande en certaines vitamines. De même, il est possible qu'un déséquilibre existant entre les protides, les glucides et les lipides de l'alimentation concourt également à expliquer l'influence possible de celle-ci.

IV. — La notion essentielle qui ressort de cette étude est en fait l'apport considérable que constitue pour la thérapeutique de l'eczéma l'emploi des hormones génitales. Mais leur usage demande à être tempéré par une méthode rigoureuse qui, seule, permet d'acquérir des succès et en même temps évite les accidents et les échecs.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
HARVIER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (E.). — The oestrus cycle in the mouse (*The anat. Rec.*, t. 21, p. 43, 1921).
- Ovogenesis in the sexually mature mouse (*The anat. Rec.*, t. 21, p. 44, 1921).
 - The oestrus cycle in the mouse (*American J. of Anat.*, t. 30, p. 297, 1922).
 - The ovarian follicular hormone: a study of variation in pig, cow and human ovaries (*Proc. Soc. biol.*, 1926, 23, 383-387).
 - The menstrual cycle in the monkey: effect of double ovariectomy and injury to large follicles (*Proc. Soc. Biol.*, 1926, 23, 434-436).
 - The menstrual cycle of the monkey. *Macacus Rhesus*. Observations on normal animals, the effects of removal of the ovaries and the effects of injections of ovarian and placental extracts into the spayed animals (*Carnegie Inst., Contribution to Embryology*, n° 98, 1927, 19, 1-44).
 - Hormone content of the placenta and chorionic membranes (*Proc. Soc. Biol.*, 1927, 24, 608-611).
 - Further experiments with an ovarian hormone in the ovariectomized adult monkey. *Macacus Rhesus* especially the degenerative phase of the experimental menstrual cycle (*Am. J. Anat.*, 1928, 42, 467-487).
 - Effects of ovariectomy upon menstruation in monkeys (*Am. J. Physiol.*, 1928, 85, 471-475).
 - Reactions of immature monkeys to injections of ovarian hormone (*Journal of Morphology*, 1928, 46, 479, in *Endocr.*, 1930, 14, 45).
 - Endocrine activity of the ovary (*J. Am. Med. Ass.*, 1931, 97, 1189-1192).
 - Concerning the time and incidence of ovulation in the menstrual cycle (*Anat. Rec.* 1932, 52, suppl. 2).
 - Sex and internal secretions (Londres, Baillière, Tindall and Cox. 1932).

- Hormon control of changes in endometrium during menstrual cycle (*Journal of Missouri State Medical Association*, 1932, 29, 502-504, in *J. Am. Med. Ass.*, 1933, 100, 294).
- ALLEN (E.). BYRON, ROBERTSON, etc. — The hormone of the ovarian follicle ; its localization and action in test animals, and additional points bearing upon the internal secretion of the ovary (*Am. J. Anat.*, 1924, 34, 133-168).
- ALLEN (E.) and DOISY (E. A.). — An ovarian hormone. Preliminary report on its localization extraction, partial purification and action on test animals (*J. Am. Med. Ass.*, 1923, 81, 819-821).
- The hormone of the ovarian follicle, its action in test animals (*Proced. am physiol. Soc. in Am. J. Physiol.*, 1924, 68, 138).
- The induction of a sexually mature condition in immature females by injection of the ovarian follicular hormone (*Am. J. Physiol.*, 1924, 69, 577-588).
- Continuation of secretion of the ovarian follicular hormone by the human corpus luteum (*Proc. Soc. Biol.*, 1925, 22, 303-305).
- Ovarian and placental hormones (*Physiol. Rev.*, 1927, 7, 600-650).
- ALLEN (E.), DOISY (E. A.), FRANCIS (B. F.), etc. — The hormone of the ovarian follicle ; its action in test animals (*Proc. Am. physiol. Soc.*, in *Am. J. Physiol.*, 1924, 68, 138).
- ALLEN (E.), FRANCIS (B. F.), ROBERTSON (L. L.), etc. — The hormone on the ovarian follicle, its localization and action in test animals and additional points bearing upon the internal secretion of the ovary (*Am. J. Anat.*, 1924-25, 34, 133-181).
- ALLEN (W. M.). — Physiology of the corpus luteum. VI. The production of progestational proliferation of the endometrium of the immature rabbit by progestin (an extract of the corpus luteum) after preliminary treatment with oestrin (*Am. J. Physiol.*, 1930, 92, 612-618).
- I. Cyclical alterations of the endometrium of the rat during the normal cycle, pseudo-pregnancy and pregnancy. II. Production of deciduomata during pregnancy (*Anat. Rec.* 1930, 48, 65-91).
- VIII. Interrelationship of oestrin and the corpus luteum as determined by effects in the adult rabbit (*Am. J. Physiol.* 1932, 100, 650-664).
- *J. Biol. Chem.*, t. 98, p. 591, 1932.

- ALLEN (W. M.) and MEYER (R. K.). — The quantitative separation of progesterin from oestrin in extracts of the corpus luteum (*Am. J. Physiol.*, 1933, 106, 55-63).
- Physiology of the corpus luteum. IX. The inhibition of oestrin by progesterin containing extracts of the corpus luteum (*Anat. Rec.* 1935, 61, 427-439).
- AMATI. — Placenta und ovarialhormon (*Zentralbl. für Gynäk.*, t. 41, p. 2639, 1928).
- ANDERSON (J.). — The excretion of oestrin in the urine of the pregnant cow (*Vet. J.*, 1934, 90, 295-298).
- ANDRÉ-THOMAS. — La chair de poule (*Presse Médicale*, 19-2-1938).
- Tome neurologie. *Roger, Widal et Teissier* (Masson, éditeur).
- ARON (Max). — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde (*Rev. fr. d'Endocrinol.*, 1930, t. 8, n° 6, pp. 472-520).
- Recherches histophysiologiques sur le fonctionnement et les corrélations des glandes endocrines embryonnaires chez les vertébrés (*Bull. biol. de la Fr. et de la Belg.*, 1931, t. 65, f. 4, pp. 438-512).
- Physiologie de l'hypophyse (*Strasb. Méd.*, 1932, t. 92, n° 27, pp. 575-593).
- L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice des glandes endocrines génitales (gonado-stimuline) (*Arch. d'Anat., d'Histol. et d'Embryolog.*, 1932, t. 15, pp. 237-423).
- ARON (Max) (avec C. VAN CAULAERT et J. STAHL). — Recherches sur le diagnostic des troubles fonctionnels du lobe antérieur de l'hypophyse (*Presse Médicale*, 1932, 31 décembre, n° 105).
- L'hypophyse et la croissance de l'organisme (*Rev. fr. de Puériculture*, 1933, t. 1, n° 4, pp. 205-229).
- Les sécrétions internes du placenta (*Ann. de thérapie biol.* 1933, n° 7-8).
- Les corrélations entre les glandes endocrines homogènes (*Strasb. Méd.*, 1935).
- Sur le titrage biologique de la thyro-stimuline préhypophysaire : le « seuil des mitoses » dans la thyroïde des cobayes traités (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1936, t. 123, p. 250).
- L'hormone thyro-stimulante de la préhypophyse. Ses rapports avec les autres hormones préhypophysaires (*Les régulations hormonales*, Baillière, éd., 1937).
- ASCHEIM (S.). — *Zentf. gyn.*, t. 39, p. 65, 1915.

- Weitere Untersuchungen über Hormon und Schwangerschaft. Das Vorkommen des Hormon im Harn der Schwangeren (*A. Gyn.*, 1927, 132, 179-183).
- Ueber die Funktion des Ovariums (*Z. Geb.*, 1926-27, 90, 387-392).
- Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweiss des Hypophysenvorderlappenhormons (*Klin. Woch.*, 1928, 7, 1454).
- Ueber das Vorkommen östrogenen Wirkstoffe in Bitumen (*Z. Geb.*, 1933, 104, 527-528 ; *Id Fort. Med.*, 1933, 51, 497-498).
- ASCHEIM (S.) und GENESIUS (H.). — Ueber Stoffwechselwirkungen von sexualhormonen auf ihr Erfolgsorgan (*A. Gyn.*, 1933, 193, 435-446).
- ASCHEIM (S.) und HOHLWEG (W.). — Ueber das vorkommen östrogenen Wirkstoffe im bitumen (*Dtsch Med. Woch.*, 1933, 59, 12-14).
- ASCHEIM (S.) und ZONDEK (B.). — Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarial-hormon im Harn Von Schwangeren (*Klin. Woch.*, 1927, 6, 1922).
- Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn (durch hormon Nachweiss) (*Klin. Woch.*, 1928, 7, 8-9).
- BACQ (Z.). — Contribution à l'étude de l'influence des glandes sexuelles sur le métabolisme (*Ann. physiol.*, 1929, 5, 659-709).
- BACQ (Z.) et BROUHA (L.). — Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome. Le comportement des organes génitaux après énérvation sympathique (*A. I. Physiol.*, 1932, 35, 250-285).
- BACQ (Z.), BROUHA (L.) et HINGLAIS (H.). — Sur la sensibilité du tractus génital femelle aux hormones sexuelles après énérvation sympathique (*Gyn. Obst.*, 1932, 26, 97-101).
- BARIÉTY. — Les troubles du développement d'origine hypophysaire (*Les régulations hormonales*, p. 147 ; *Le Progrès Médical*, 6-11-1937).
- BARTELMEZ (G. W.). — The human uterine mucous membrane during menstruation (*Am. J. Obst.*, 1931, 21, 623-643).
- Histological studies of the menstruating mucous membrane of the human uterus (*Carnegie Inst. Contribution to Embryology*, n° 142, 1933, 24, 141-186).
- BASCH (Georges). — Les réactions humorales au cours des trichophyties cutanées (*Thèse Paris*, 1925).
- L'eczéma (Maloine, édit., 1937, p. 75).

- BAUER (Julius). — *Presse Médicale*, 5-2-1936.
- BEAU (A.). — Existe-t-il une action de l'utérus sur la fonction ovarienne ? (*Rev. Méd. Est*, 1934, 112, 37-57).
- BECKER (T. J.), MELLISH, AMOUR et GUSTAVSON. — A comparison of the rat and mouse units in the assay of the female sex hormone (*J. Pharm. expér. Thér.*, 1931, 43, 693-695).
- BÉCLÈRE (Cl.). — Pathogénie et traitement des hémorragies dites de la ménopause (*Presse Méd.*, 1934, 42, 1485-1487).
- Les métrorragies mono-symptomatiques chez la femme jeune (*Bull. Obst. Gyn.*, 1934, 23, 688-694).
- *Presse Médicale*, 5-3-1938.
- BENDER (Xavier). — *Bull. Soc. fr. gynéc.*, 15 nov. 1937.
- BINET (A.). — La vie sexuelle de la femme (*L'expansion scientifique française*, Paris, 1932).
- BOUILLY (G.). — Des poussées congestives intermenstruelles (*Rev. Gyn. Chir.*, 1897, 1, 579-588).
- Les métrorragies d'origine ovarienne (*Gynécologie*, 1899, 11, 97, 110, 200-217).
- BOUIN (P.) et COURRIER (B.). — La greffe des cornes utérines chez le lapin (*A. Anat. Micr.*, 1929, 25, 189-203).
- La greffe des cornes utérines chez le lapin, leurs réactions aux hormones génitales (*A. Anat. micr.*, 1929, 25, 189-203).
- BRANDWEIN (E.). — Contribution à la recherche de l'ovulation chez la femme (*Thèse de Paris*, 1933).
- BRINDEAU (A.) et HINGLAIS (H.). — Dosage de la folliculine dans les humeurs d'une femme castrée au deuxième mois de sa grossesse (*C. R. Biol.*, 1934, 115, 1509).
- Dosage de la folliculine dans les urines de la femme enceinte après la délivrance (*C. R. Biol.*, 1934, 115, 1510).
- *Presse Médicale*, 24-10-1934.
- *C. R. de la Soc. de Biol.*, 17-10-1936.
- BROCARD (Henri). — *Thèse Paris*, 1937.
- BROCQ. — *Annales de dermatologie*, 1900.
- *Traité élémentaire de dermatologie pratique*.
- BROCQ et AYRIGNAC. — *Congrès de dermatologie*, 1904.
- BROUHA (A.). — Action empêchante de la folliculine sur le déciduome chez la lapine (*C. R. Biol.*, 1932, 110-1023).
- Dissociation entre les deux modifications prégravidiques de la muqueuse utérine chez la lapine (*C. R. Biol.*, 1933, 112, 1254).
- Etude des rapports entre les modifications prégravidiques de la muqueuse utérine et les hormones ovariennes (*A. Biol.*, 1934, 41, 571-609).

- BROUHA (L.). — Existe-t-il un antagonisme entre l'extrait hydrosoluble de lobe antérieur de l'hypophyse et la folliculine ? (*C. R. Biol.*, 1928, 99, 43).
- A propos du dosage biologique de la folliculine. Essai sur la valeur comparée de l'unité-rat et de l'unité-souris (*Bruxelles Méd.*, 1931, 11, 1177-1179).
- Traitement des troubles de la ménopause artificielle. Les bases expérimentales du problème de la ménopause provoquée (*Rapport au VIII^e Congrès de l'Association des Gynécologues et Obstétriciens de langue française*, in *Gyn. Obst.*, 1933, 28, 241-265).
- BROUHA (L.) et BACQ (Z. M.). — Recherches expérimentales sur le système nerveux sympathique et le tractus génital chez la femelle (*Soc. Belge Gyn. et Obst.*, 6 février 1932, in *Bruxelles Méd.*, 8 mai 1932).
- BROUHA (L.) et COLLIN (R.). — Equilibre hormonal et gravidité. IX^e réunion de l'Association des Physiologistes de Langue française (Paris, Doin, 1935).
- BROUHA (L.) et DESCLIN (L.). — Les hormones du corps jaune. *Liège Méd.*, 1934, 1035-1055, 1075-1086. *Id.* Pluralité des hormones du corps jaune (*Ann. Physiol.* 1934, 10, 966, 970).
- BROUHA (L.), HINGLAIS et SIMONNET. — L'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital de la souris et en particulier de la souris mâle. Son utilisation pour le diagnostic biologique de la grossesse. Remarques sur quelques conclusions à en tirer pour la physiologie gravidique (*Bull. Acad. Méd.*, 1930, 103, 150-160).
- BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles impubères (*C. R. Biol.*, 1925, 93, 489).
- Effets de l'injection d'extrait de liquide folliculaire chez les femelles pubères (*C. R. Biol.*, 1925, 93, 557).
- Recherches expérimentales sur la spécificité organique de la folliculine (*C. R. Biol.*, 1926, 95, 540).
- Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire (*Presse Médicale*, 1926, 34, 1619-1621).
- Recherches cliniques sur l'hormone folliculaire (*Presse Méd.*, 1927, 35, 1393-1396).
- Action du liquide folliculaire sur la contractilité utérine (*C. R. Biol.*, 1927, 96, 96).
- Contractilité utérine, œstrus et folliculine (*C. R. Biol.*, 1927, 96, 155).
- L'hypophyse et la sécrétion interne de l'ovaire (*C. R. Biol.*, 1927, 96, 1275).

- Recherches sur la distribution de la folliculine dans l'organisme (*C. R. Biol.*, 1927, 97, 459).
- La folliculine et la loi du tout ou rien chez les femelles impubères (*C. R. Biol.*, 1927, 97, 684).
- La folliculine et la loi du tout ou rien chez les femelles pubères (*C. R. Biol.*, 1927, 97, 686).
- Recherches expérimentales sur la régulation hormonale de la contractilité utérine (*A. I. Physiol.*, 1927, 28, 94-120).
- Action d'extraits orchitiques lipo-solubles sur le tractus génital femelle (*C. R. Biol.*, 1928, 99, 41).
- Conditions endocriniennes de la formation des déci-duomes (*C. R. Biol.*, 1928, 99, 1926).
- Maturation folliculaire, corps jaune et œstrus (*C. R. Biol.*, 1929, 102, 650).
- BRUNO BLOCH. — *Arch. für dermat. und Sy.*, 1924, p. 34.
- BRUNO BLOCH et JAEGER. — *Annales de dermatologie*, 1923, p. 10 et 109.
- BRUNO BLOCH et STEINER WURLISCH. — *Arch. für dermat. und Sy.*, 1926, p. 285.
- BURN (J. H.). — The present position of ovarian hormones (*Q. J. Pharm.*, 1929, 2, 63-75).
- BURN (J. H.) and ELPHIC (G. K.). — On an standard of reference for oestrin and the relation between the potency of keto-hydroxy and trihydroxy oestrin (theelin and theelol) (*Q. J. Pharm.*, 1932, 5, 192-204).
- BUTENANDT (A.). — Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon (Weidmannsche, édit., Berlin, 1931).
- *Nature*, London, t. 130, p. 238, 13 août 1932.
- CALVET (J.). — L'épiphyse. Etude embryologique, histophysiologique et anatomique (Paris, Baillière, 1934).
- CANTILO. — *Presse Médicale*, 10-5-1936.
- CASTILLO (Del). — Le cycle œstral du rat normal et décapsulé (*C. R. Biol.*, 1928, 99, 1403).
- Influence de l'âge de l'animal récepteur et de l'ovaire greffé sur le cycle œstral du rat blanc (*C. R. Biol.*, 1929, 102, 457, *Id. Rev. arg. Biol.*, 1929, 5, 271).
- Inhibition de la ovulacion en la coneja por la foliculina (*Rev. Arg. Biol.*, 1932, 8, 591).
- CASTILLO (Del) et CALATRONI (C.). — Cycle sexuel périodique et folliculine (*C. R. Biol.*, 1930, 104, 1025).
- CHAMPY (Ch.). — Sexualité et hormones (Doin, édit., 1924).
- *C. R. Soc. Biol.*, 1925, p. 327.
- *Bull. soc. sex.*, 1932, n° 1.
- *Bull. Soc. sex.*, 1933, n° 5.

- CHERECHEVSKI. — Questions de corrélation dans la clinique des maladies endocrines (*Les régulations hormonales*. Baillière, 1937).
- CHEVAL (M.). — L'utérus exerce-t-il une action lutéinisante sur l'ovaire ? (*Bull. Acad. Méd. Bel.*, 1935, 15, 283-296).
- CHEVAL (M.), MAYER (L.), DEJARDIN (L.) et MAYER (C.). — Recherches expérimentales sur l'utilisation des greffes d'ovaires et d'utérus (*Bull. Ac. Méd. Belg.*, 1933, 5, 313-345).
- CHEVALLIER. — L'eczéma (Maloine, édit., 1937, p. 173).
- CIVATTE. — Nouvelle pratique dermatologique (Masson, édit., tome I).
- L'eczéma, sa lésion (Maloine, L'Eczéma, p. 21).
- CLAUBERG. — Les hormones sexuelles féminines (Berlin, 1933).
- La sécrétion interne des ovaires et du placenta (Leipzig, 1937).
- La thérapie au progestéron (*Les régulations hormonales*, p. 414).
- CLÉMENT SIMON. — *Bulletin Médical*, numéro du Cinquantenaire, 1938.
- COLE (H. H.). — A study of the mucosa of the genital tract of the cow with special reference to the cycle changes (*Am. J. Anat.*, 1930, 46, 261-302).
- COLE (H. H.) and HART (G. H.). — The potency of blood serum of mares in progressive stages of pregnancy in effecting the sexual maturity of the immature rat (*Am. J. Physiol.*, 1930, 93, 57-68).
- Sex hormones in the blood of mares. II. The sera of mares from the 22nd day of pregnancy to the first heat period post-martum (*Am. J. Physiol.*, 1930, 94, 597-603).
- COLLIP (J. B.). — *Ann. Int. Méd.*, t. 8, p. 10, 1934.
- Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse (*Journ. méd. fr.*, octobre 1936).
- COLLIP (J. B.), SELYE (H.) et THOMSON (D. L.). — *Nature*, t. 131, p. 56, 1933.
- CORNER (G. W.). — Cyclic changes in the ovaries and uterus of the cow (*Carnegie Inst. Contribution to Embryology*, n° 64, 1921, 13-117).
- Ovulation and menstruation in *Macacus Rhesus* (*Carnegie Inst. Contribution to Embryology*, n° 75, 1923, 15, 73-101).
- Oestrus, ovulation and menstruation (*Phys. Rev.*, 1923, 3, 457-482).
- Cyclic variation in uterus and tubal contraction waves (*Am. J. Anat.*, 1923-24, 32, 345-351).

- The relation between menstruation and ovulation in the monkey ; its possible significance for man (*J. Am. Med. Ass.*, 1927, 89, 1838-1840).
- Influence of the ovarian hormone, oestrin and progesterin upon the menstrual cycle, of the monkey (*Am. J. Physiol.*, 1935, 113, 238-250).
- COTTE. — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme (2^e éd., 1931, Masson, édit.).
- COLLIN (Remy). — Revue générale des sciences, mai 1937.
 - Les hormones hypophysaires neurotropes (*Les régulations hormonales*, p. 48).
 - Les hormones (Albin Michel, édit., 1938).
- COURRIER (R.). — Le cycle génital de la femelle chez certains mammifères hibernants (*C. R. Biol.*, 1922, 87, 1365).
 - La structure de l'épithélium du vagin chez le cobaye et ses modifications (*C. R. Anat.*, 18^e réunion, Lyon, 1923, 145-152).
 - Le cycle sexuel chez la femelle des mammifères ; étude de la phase folliculaire. A. Biol., 1924, 34, 369-477 (*Thèse Strasbourg*, 1924).
 - Rut expérimental chez la femelle castrée et chez la femelle impubère (*C. R. Biol.*, 1924, 90, 453).
 - Le rythme vaginal du hérisson, action de l'injection de liquide folliculaire (*C. R. Biol.*, 1924, 90, 808).
 - Le déterminisme de la sécrétion tubaire (*C. R. Biol.*, 1925, 93, 672).
 - Nymphomanie et ovaire kystiques (*C. R. Biol.*, 1925, 93, 674).
 - Sur l'action quantitative de l'hormone folliculaire (*C. R. Acad. Sc.*, 1926, 182, 1492).
 - Modifications vaginales chez la lapine au cours de la vie génitale (*C. R. Biol.*, 1926, 94, 280).
 - Nouvelles recherches sur la folliculine ovarienne. Contribution à l'étude du passage des hormones à travers le placenta (*C. R. Biol.*, 1927, 98, 2198).
 - Sur l'existence d'une crise génitale du nouveau-né chez le cobaye (*C. R. Biol.*, 1928, 99, 24).
 - La présence du follicule mûr n'est pas indispensable à l'apparition de l'œstrus (*C. R. Biol.*, 1928, 99, 26).
 - L'hormone folliculaire inhibe-t-elle l'hormone lutéinique ? (*C. R. Biol.*, 1928, 99-224).
 - Recherches sur l'antagonisme des hormones folliculaires et lutéiniques (*C. R. Biol.*, 1930, 104, 280).

- La folliculine injectée à fortes doses a-t-elle une action sur l'ovisac en maturation ? (*C. R. Biol.*, 1930, 104, 282).
- Folliculine et phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf (*C. R. Biol.*, 1930, 104, 1178).
- Les hormones sexuelles femelles. Réunion plénière (*C. R. Biol.*, 1931, 107, 1367-1412).
- Recherches sur la teneur en substance œstrogène des testicules normaux et ectopiques (*C. R. Biol.*, 1934, 117, 1111).
- L'antagonisme hormonal ovarien (*Algérie Méd.*, 1935, 39, 57-62).
- L'antagonisme hormonal ovarien (*Bull. Hist. Appl.*, 1935, 12, 261-268).
- COURRIER (R.) et GROS (G.). — Contribution à l'étude du cycle génital chez la chatte (*C. R. Biol.*, 1932, 110, 51).
- Crise génitale expérimentale chez la chatte nouveau-née (*C. R. Biol.*, 1932, 110, 1021).
- Données complémentaires sur le cycle génital de la chatte (*C. R. Biol.*, 1933, 114, 275).
- Action de la folliculine chez le singe mâle impubère. Modifications des annexes (*C. R. Biol.*, 1935, 118, 686).
- Action de la folliculine chez la chatte gestante (*C. R. Biol.*, 1935, 120, 8).
- COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur le mode d'action des extraits hypophysaires antérieurs (*C. R. Biol.*, 1929, 100, 711).
- Nouvelles recherches sur l'action de la folliculine chez la lapine en phase lutéinique (*C. R. Biol.*, 1931, 107, 1547).
- Sur la suspension expérimentale de la phase lutéinique (*C. R. Biol.*, 1932, 109, 877).
- Sur l'avortement folliculinique chez la lapine (*C. R. Biol.*, 1933, 112, 675).
- Sur l'existence de seuils différents endocriniens dans les réactions utérines de la phase lutéinique (*C. R. Biol.*, 1933, 113, 607).
- COURRIER (R.), KEHL (R.) et RAYNAUD (R.). — Neutralisation de l'hormone folliculaire chez la femelle gestante castrée (*C. R. Biol.*, 1929, 100, 1103).
- Existe-t-il un mécanisme neutralisant l'hormone folliculaire chez la femme gestante castrée ? (*C. R. Anat.*, 24^e réunion, Bordeaux, 1929).
- Action des extraits hypophysaire et folliculaire chez la guenon impubère (*C. R. Biol.*, 1929, 101, 1093).
- COURRIER (R.) et MASSE (R.). — Des rapports qui existent entre les hormones folliculaire et lutéinique (*C. R. Biol.*, 1928, 99, 263).

- La folliculine ne peut suppléer l'hormone lutéinique (*C. R. Biol.*, 1928, 99, 265).
- COURRIER (R.) et POTVIN (P.). — Réaction utérine chez la lapine castrée à l'injection de liquide folliculaire (*C. R. Biol.*, 1926, 94, 878).
- COURRIER (R.) et RAYNAUD (R.). — Expériences d'antagonisme humoral ovarien réalisées avec l'étalon international de folliculine cristallisée (*C. R. Biol.*, 1934, 115-299).
- Etude quantitative de l'avortement folliculinique provoqué, chez la lapine, par l'hormone cristallisée. Réalisation d'un avortement partiel (*C. R. Biol.*, 1934, 116, 1073).
- COWARD (K. H.) and BURN (J. H.). — The variation in the unit of the oestrus producing hormone (*J. Physiol.*, 1927, 63, 270).
- DALCHÉ (P.). — La puberté chez la femme (Paris, Rueff, 1905).
- Maladies de l'ovulation (Paris, Vigot, 1925).
- DANTCHAKOFF (V.). — Sur l'inversion sexuelle expérimentale de l'ébauche testiculaire chez l'embryon de poulet (*C. R. Acad. Sc.*, 1935, 200, 1983).
- DARIER (J.). — Congrès International de Copenhague, 1930.
- *Presse Médicale*, octobre 1930.
- Précis de dermatologie (4^e éd., Masson).
- DEANESLEY (R.) and PARKES (A. S.). — Note on the subcutaneous absorption of oils by rats and mice with special reference to the assay of oestrin (*J. Physiol.*, 1933, 78, 155-160).
- DESAUX. — *Presse Médicale*, 24-11-1937.
- DESAUX et BOUTELIER. — Précis de dermatologie (Masson, édit.).
- DESMAREST et CAPITAIN. — *Presse Médicale*.
- DESMAREST. — *Semaine Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1-6-1938.
- DINGEMANSE (E.). — On crystalline menformon, the method of its production, its biological properties and its isolation from the male hormone (*Proc. Sex. Res.*, 374-377).
- Ueber die Zunahme des Gehalts an Follikel-hormon (Menformon) im Urin beim Stehen (*Act. neerd.*, 1932, 2, 12).
- DODDS (E. C.) and COOK (J. W.). — Discussion of the chemical constitution of oestrin (*Chem. Ind.*, 1933, 52, 287).
- DOISY (E. A.), MC CORQUODALE (C. W.) and THAYER. — On the purification and constitution of theelol (*J. Biol. Chem.*, 1933, 99, 327).
- DOISY (E. A.), VELER (C. D.) and THAYER. — Folliculin from urine of pregnant women (*Abstr. Physiol. Congr. in Am. J. Physiol.*, 1929, 90, 329).
- DOISY (E. A.), RALLS (J. O.), ALLEN (E.) and JOHNSTON (C. G.). — The extraction and some properties of an ovarian hormone (*J. Biol. Chem.*, 1924, 61, 711-727).

- DREYFUSS (André). — *Thèse Paris*, 1936.
- DREYFUS-SÉE (G.). — *Bull. Soc. Pédiatrie*, 6-6-1937.
- DUJARDIN, DECAMPS. — *Annales de dermat.*, 12-12-1925.
- DURUPT. — *C. R. Biol.*, 30-11-1935.
- ENGEL (P.). — Ueber das vorkommenn einer wasserlöslichen, Allen-Doisy Test gebenden Substanz imme, schlichen blute (*Wien. Klin. Woch.*, 1934, 47, 847-848).
- Untersuchugen über die Wirkung der Zirbeldrüse (*Z. Exp. Med.*, 1934, 93, 69-78).
- Ueber die Veränderungen der Nagerscheide durch Zirbelextrakte (*Klin. Woch.*, 1935, 14, 830-831).
- ERDHEIM (J.) und STUMME (E.). — Weber die Schwangerschaft-veränderung der Hypophyse (*Beit. Path.*, 1909, 46, 1-132).
- EULER (E. von). — Hormones et vitamines (*Les régulations hormonales*, p. 796).
- EVANS (H. M.). — The function of the anterior hypophysis (*Harvey lecture*, t. 19, p. 212, 1924).
- EVANS, MEYER et SIMPSON. — The growth and gonad stimulating hormones of the anterior hypophysis (*Memoirs of the University of California*, Berkeley, California, 1933).
- FELS (E.), SLOTTA, etc. — Die Reindarstellung der Hormone aus dem corpus luteum (*Klin. Woch.*, 1934, 13, 1207-1208).
- FERNET (P.). — *L'eczéma* (Maloine, édit., p. 199).
- FEVOLD (H. L.), HISAW (F. L.) and GREEP (R.). — Effect of oestrin on the activity of the anterior lobe of the pituitary (*Am. J. physiol.*, 1935, 114, 508-513).
- FEVOLD (H. L.), HISAW and LÉONARD (S. L.). — The gonad stimulating and the luteinizing hormones of the anterior lobe of the hypophysis (*Am. J. Physiol.*, 1931, 97, 291-301).
- FIESSINGER (N.). — *Endocrinologie*. Masson, 1935.
- *Journal des Praticiens*, 11-6-1938.
- FIESSINGER et MORICARD. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 115, p. 1602, 1934.
- FISCHER et ENGEL. — La régulation automatique des fonctions hypophysaires (*Les régulations hormonales*, p. 90).
- FLANDIN (Ch.). — *L'eczéma* (Maloine, p. 141).
- FRANK (R. T.). — Sex Endocrine Factors in blood and urine in health and disease (*J. A. M. A.*, t. 104, p. 1991, 1935).
- FRANK (R. T.) et GOLDBERGER (M. A.). — A method for assay of ovarian hormone in blood and urine and relation of assay to menstrual cycle (*Proc. Soc. Biol.*, 1929, 27, 73-74).
- FRIEDMAN (E.). — *Thèse Paris*, 1936.
- GARRELON, TINEL et SANTENOISE. — *Presse Médicale*, 7-4-1923.
- *Congrès médecine de Bordeaux*, 1923.

- GATÉ. — *Société dermatol.*, 1933, p. 1233.
— 5^e Congrès dermatol. langue française, Lyon, 1934.
— Le problème de l'eczéma (L'eczéma, Maloine, p. 87).
- GAYET. — *Revue Critique Biol. Appliquée*, octobre 1936, juin et juillet 1938, février et mars 1939.
- GAYET et BORRIEN. — *Revue Critique Biol. Appliquée*, mars et avril 1935.
- GILBERT DREYFUS, etc. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 20-7-1936.
— *Le Monde Médical*, 15-5-1937.
- GIRARD. — La Chimie des hormones sexuelles (*Bull. Soc. Chimie Biol.*, t. 15, p. 562, 1933).
— La chimie des hormones sexuelles femelles (*Les régulations hormonales*, p. 320).
- GIRARD IA.) SANDULESCO (G.) et FRIDENSON (A.). — Sur l'absorption par la voie buccale de la folliculine et de son dérivé déshydrogéné (*C. R. Soc. Biol.*, t. 112, p. 964, 1933).
- GIROUD, etc. — *Gynéc. et Obst.*, juin 1937.
- GLEYS (E.). — Les sécrétions internes (Baillière, 1914).
- GODIN (P.). — La puberté (*Soc. péd.*, 1934, 32, 73-75).
- GOORMAGHTIGH (N.) et AMERLINCK (A.). — Réalisation expérimentale de la maladie de Reclus de la mamelle chez la souris (*Bull. Ass. Canc.*, 1930, 19, 527-543).
— Production de formations adénomateuses mammaires par des injections de folliculine (*C. R. Biol.*, 1930, 103, 527).
- GOUGEROT. — 17^e Congrès Int. de Londres, 1918.
— Les dermatoses invisibles (*La Méd.*, avril 1934).
— Eczéma et anaphylaxie (*La Méd.*, avril 1935).
— *Soc. dermat.*, 8 novembre 1931 (ac. collab.), 14-1-1932.
— *Soc. dermat.*, décembre 1933 (ac. Boule).
— *Soc. dermat.*, 12-1-1933 (ac. Delay).
— *Soc. dermat.*, novembre 1934 (Meyer-Heine).
— L'eczéma (Maloine).
- GRENET. — *Sem. Hôp. Paris*, 15-11-1936.
- GROS. — *Thèse Alger*, 1936.
- HARVIER (Paul). — Conclusions pratiques en thérapeutique (*Les régulations hormonales*, p. 843).
- HOON (Pierra). — Contribution à l'étude de l'hormonologie gynécologique (*Thèse Paris*, 1936).
- JAUSION (Hubert). — *Presse Médicale*, 29 septembre 1933.
— L'eczéma dans le cadre des réactions cutanées et des maladies de sensibilisation (L'eczéma. Maloine, p. 213).
— *Soc. dermat.*, 2-1929.

- JAYLE (F.). — L'injection intramusculaire mensuelle de benzoate de folliculine en solution huileuse dans les troubles d'origine ovarienne (2^e Congr. Franç. Gynéc., 1933, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1933, 28, 725).
- KAPLAN. — *Phare Médical de France*, 2-1937.
- KATZMANN (P. A.) et DOISY (E. A.). — *J. Of. Biol. Chem.*, t. 98, p. 739, 1932.
- *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, t. 30, p. 1188, 1933.
- KAUFMANN (C.). — *Zentralbl. f. Gynäk.*, t. 56, p. 2058, 1932.
- *Zentralbl. f. Gynäk.*, t. 57, p. 42, 1933.
- *Vie Médicale*, 10-4-1936.
- KEHL. — *Thèse* Alger, 1934.
- LAROCHE (Guy). — *Opothérapie endocrinienne* (2^e édit., Paris, Masson, 1933).
- *Sem. Hôp. Paris*, 15-4-1938.
- *Clinique et Labor.*, 20-1-1935.
- LAROCHE (G.) et MEURS-BLATTER (L.). — *Traitement médical de l'insuffisance ovarienne* (3^e Congr. Franç. Gyn., Paris, mai 1934, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 513-572).
- *Recherches cliniques sur la lutéine et l'hormone gonadotrope antéhypophysaires dans les hémorragies génitales* 4^e Congr. franç. Gyn. Salies-de-Béarn, 1935, in *Rev. Gyn. obst.*, 1935, 30, 835-837).
- LAROCHE, SIMONNET et HUET. — *Sem. Hôp. Paris*, 15-7-1936.
- LAROCHE et BONPART. — *Paris Médical*, 2-7-1938.
- LAINÉ (Prudent). — *Thèse* Paris, 1937.
- LAURENT-GÉRARD (P.) et SIMONNET (H.). — *Recherches expérimentales sur l'interférométrie* (*C. R. Biol.* 1934, 116-854).
- LAVEDAN (de). — *Thèse* Paris, 1937.
- LECZINSKI (Roman). — *Dermatol. woch.*, 1931, 93-1289 et 1932, 94-261.
- *Congrès International Budapest*, 1935.
- LIPSCHUTZ (A.). — *Klin. Wschr.*, an. 14, p. 532, 1935.
- LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et TAUZIN. — *Action expérimentale des hormones femelles sur la bile et sur l'intestin* (*C. R. Biol.*, 1934, 116, 482).
- LOESER (A.). — *La fonction hormonale de l'ovaire et la détermination des doses d'hormones ovariennes provoquant la menstruation* (3^e Congr. fr. Gyn., in *Rev. Gyn. obst.*, 1934, 29, 731-734).
- *Le traitement de l'insuffisance ovarienne primaire et secondaire par la provocation des menstruations artificielles au moyen de doses d'hormones ovariennes* (3^e Congr. franç. Gyn., in *Rev. Gyn. Obst.*, 1934, 29, 788-793).

- LOEWE (S.). — *Klin. Wochr.*, an. 4, p. 1407, 1925.
- LOEWE et LANGE. — *Klin. Woch.*, an. 5, p. 1038, 1926.
- LOEWE, VOSS, LANGE and WAHNER. — *Klin. Wochr.*, an. 7, p. 1376, 1928.
- LONG (J. A.) et EVANS (H. M.). — *Mem. Univers. California*, t. 6, p. 1, 1922.
- LORTAT-JACOB (E.). — *Paris Médical*, 29-5-1937.
- MARANON. — L'âge critique (Alcan, 1934).
- Les états intersexuels (*Les régulations hormonales*, p. 443).
 - *Annales de thérapie biol.*, avril 1938.
 - *Europe Médicale*, mars 1938.
- MARRIAN (G. F.). — The chemistry of oestrin. The chemical nature of crystalline preparations (*Bioch. J.*, 1930, 24, 1021-1030).
- MARRIAN. — *Physiol. Rev.*, t. 13, p. 185, 1933.
- MAVROMATI (L.). — L'influence de l'utérus sur la sécrétion folliculaire de l'ovaire (*C. R. Biol.*, 1932, 110, 651).
- Influence du système neuro-végétatif sur le cycle œstral *C. R. Biol.*, 1932, 111, 191.
 - *Strasbourg Médical*.
- MEYER (Jean). — *Journal de Médecine et Chirurgie*, 10-12-1938.
- MEYER (J.) et SAIDMAN. — *Revue franç. dermato-vénérol.*, 6-1927.
- MEYER (R.). — *A. Gyn.*, 1912, 98, 494-504.
- *A. Gyn.*, 1920, 113, 259-315.
 - *A. Gyn.*, 1924, 122, 585-602.
 - *Zent. Gyn.*, 1929, 53, 1362-1377.
- MILIAN (G.). — *Rev. franç. dermat. vénér.*, 1935, p. 68, 7-8-1936).
- Nature de l'eczéma (L'Eczéma, Maloine, p. 255).
- MORICARD (R.). — Follicule en voie de transformation lutéinique avec ovule inclus en mitose de maturation. Définition de l'action des mitosines A et B (*Soc. Anat.*, séance du 2 mars; *Ann. d'Anat. pathol. et d'Anat. méd. Chir.*, an. 10, p. 328-331, 1933).
- Etude des modifications de la zone de Golgi des cellules périovocytaires dans leurs rapports avec le développement de l'ovocyte et le déclenchement de la mitose de maturation précessive de l'ovulation et de la formation du corps jaune chez le lapin (Note présentée par A. Gosset ; *C. R. Acad. des Sc.*, séance du 3 déc., t. 199, p. 1148-1450, 1934).
 - Existence de relations entre la mitosine gamétotrope, les modifications du vacuome radié et le déclenchement de la mitose réductionnelle précessive de l'ovulation et de la formation du corps jaune chez le lapin (Note présentée par A. Gosset, *C. R. Acad. des Sc.*, séance du 10 déc., t. 199, p. 1667-1669, 1934).

- Méiose et mitosines (*Presse Médicale*, n° 16, p. 314, 1936).
- Proliférine sexuelle femelle. Contribution à l'étude de la fonction de la folliculine (*Thèse Paris*, 1934).
- Développement folliculaire provoqué dans l'ovaire humain en greffe vulvaire par injection de mitosine d'origine urinaire (*Bull. Soc. d'Obst. et Gynéc.*, t. 6, p. 422, juin 1936).
- Développement du tractus génital et menstruation folliculinique par injection de benzoate de dihydrofolliculine (*Bull. Soc. d'Obst. et Gynéc.*, t. 6, p. 426, juin 1936).
- *Bull. Soc. d'Obst. et Gynéc.*, t. 6, p. 482, juin 1936).
- MORICARD (R.) et PALMER (R.). — Lutéinisation hémorragique déterminée par un trouble de sécrétion antéhypophysaire (mitosinisme lutéo-hémorragique) (*Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, t. 6, p. 435, juin 1936).
- MORICARD (R.). — Signe clinique d'absence de sécrétion folliculinique : l'atrophie des petites lèvres (*Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, t. 7, p. 526, juillet 1936).
- Les indications du traitement folliculinique dans la pathologie endocrinienne gynécologique : Cure des troubles trophiques vulvaires, vaginaux et cervicaux secondaires à la ménopause chirurgicale et spontanée (*Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, t. 7, p. 529, juillet 1936).
- Isolement clinique d'états pathologiques déterminés par une diminution de la réceptivité utérine à l'action de la folliculine (métrose de réceptivité) (*Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, t. 7, p. 533, juillet 1936).
- L'exploration cyto-hormonale en gynécologie (V^e Congrès Français de Gynécologie, 18-21 mai. *Revue Française de Gynécologie*).
- MORICARD (R.) et VILA (J.). — De l'existence de deux maxima dans l'élimination urinaire de mitosine coïncidant respectivement avec la méiose et la menstruation (*Soc. d'Obst. et de Gynécologie*, n° 10, an. 24, p. 619-625, 1935).
- Existence de la couronne ovocytaire et du vacuome radié chez la souris. Déclenchement de la première mitose de maturation et de segmentation parthénogénétique de l'ovocyte par injection de mitosine (*C. R. Acad. des Sciences*, t. 201, p. 88, 1936).
- MORICARD (R.). — Hypophyse et développement ovarien (*Les régulations hormonales*, p. 70).
- MOULONGUET-DOLÉRIS (P.). — La glande à sécrétion interne de l'ovaire humain (*Thèse de Paris*, 1923).

- MOURIQUAND (G.). — Hormones et vitamines en clinique (*Les régulations hormonales*, p. 802).
- MULON (C.). — Essai critique sur le rôle physiologique du corps jaune (*Thèse Paris*, 1917).
- NOVAK (E.). — Menstruation and its disorders (New-York, Appleton and C°, 1921).
- Gynaecological aspects of endocrinology (*Brit. med. J.*, 1933, 2, 553-557).
- *Surgery, Gyn. and Obst.*, 1937, p. 339.
- ORIEL et BARBER. — *Lancet*, 2-8-1930.
- PENAU et SIMONNET (H.). — Règles générales de l'essai biologique des médicaments (*J. Pharm. Chim.*, 1932, 15, 116-151 et 190-217).
- POULIOT. — *La Vie Médicale*, 25-3-1936.
- PREISSECKER. — *La Vie Médicale*, 10-4-1936.
- Hormone in ihrer Beziehung zur Frauenheilkunde (*Wien, Klin. Woch.*, 1935, 48, 1259-1262).
- RANDOIN (Mme L.). — *Europe Médicale*, mars 1938.
- RAVAUT. — *Congrès de Strasbourg*, 1923.
- *Monde Médical*, n° 691, 1924.
- RAVAUT, etc. — *Annales dermat.*, 1928, p. 923.
- *Presse Médicale*, 21-12-1932.
- *Soc. dermatol.*, mars, avril et juin 1933.
- REILLY, etc. — *Annales de Médecine*, 1935, n° 2, 3 et 4.
- RIVOIRE. — Acquisitions nouvelles de l'endocrinologie (Masson, 1937).
- ROUSSY (G.). — Les régulations neuro-hormonales et hormononeurales (*Les régulations hormonales*, p. 9).
- ROUSSY et MOSINGER. — *Presse Médicale*, 30 septembre 1936.
- *Presse Médicale*, 1-3-1937.
- RUZICKA. — *Conférence Maison de la Chimie*, novembre 1937.
- Les hormones mâles (*Les régulations hormonales*, p. 309).
- SABOURAUD. — *Presse Médicale*, 10-2-1932.
- Essai sur notre conception actuelle de l'eczéma (*L'Eczéma*, Maloine, p. 61).
- SABRAZÉS, LE CHUITTON (F.) et GINESTE. — *C. R. Biol.*, 1934, 117, 376.
- SAINTON, BROUHA et SIMONNET. — Endocrinologie clinique et thérapeutique (Masson, 1937).
- SAND (Knud). — Les hormones sexuelles et l'inversement sexuelle (*Les régulations hormonales*, p. 434).
- SAVY et THIERS. — *Presse Médicale*, 15-11-1934.

- SCHICKELÉ (G.). — Action biologique du corps jaune et de la glande interstitielle de l'ovaire (*Gynécol. et Obst.*, t. 12, p. 97, 1925).
- SCHRÖDER (R.). — Veit-Stoeckel Handb. d. Gynäk, t. 1, J. F. (Bergmann, Munich, 1928).
- SCHUSCHIANA (P.). — *Zent. Gyn.*, 1930, 54, 1924-1926.
- SÉDILLOT. — *Progrès Médical*, 4-1-1936.
- SÉGUY (J.). — Homo-opothérapie ovarienne (*Bull. Obst. Gyn.*, 1928, 17, 231-232).
- Métrorragies polyhormonales (*Médecine*, 1932, 13, 277-281).
- La folliculine est-elle une hormone ovarienne ? (*Bulletin Médical*, 1935, 49, 741-744).
- SÉGUY et SIMONNET (H.). — Recherches de signes directs d'ovulation chez la femme (*Gynécol. et Obst.*, t. 28, p. 657, 1933).
- SÉGUY (J.) et VIMEUX (J.). — Glaires cervicales et ascension des spermatozoïdes (*Gyn. Obst.*, 1933, 27, 346-358).
- SÉGUY et BULLIER. — Recherche du cycle menstruel de l'Hamadryas Papion. A. Muséum 1935 (6). 12, 309-311.
- SELYE, BACHMAN et THOMSON et COLLIP. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, t. 31, p. 1113, 1934.
- SÉZARY. — L'eczéma et anaphylaxie (*Presse Médicale*, 15-11-1933).
- *Société dermatol.*, janvier 1935.
- SÉZARY et MAURIC. — *Presse Médicale*, 1932, n° 24 et 51 et 1933, n° 6).
- SÉZARY et HOROWITZ. — Nouvelle pratique dermatologique (Masson, t. 5, l'Eczéma).
- SIEBKE. — *Zentralbl. für Gynäk*, t. 54, p. 1734, 1930.
- Hormone folliculaire dans l'urine (*Les régulations hormonales*, p. 337).
- SIMONNET (H.). — Le rôle de l'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique (*Thèse Paris*, 1936).
- *Nutrition*, 1934, p. 17.
- Le diagnostic hormonal de la grossesse (*Les régulations hormonales*, p. 373).
- SMITH (P. T.). — Les difficultés de détermination des hormones hypophysaires (*Les régulations hormonales*, p. 833).
- SOLI. — *Rassegna di Ost. et Gin.*, 1901.
- SPILLMAN. — *Congrès Strasbourg*, 1923.
- *Congrès Budapest*, 1925.
- *Soc. dermat.*, 27-6-1931.
- Nouvelle pratique dermatologique (Masson, t. 5).
- La nature de l'eczéma (L'Eczéma, Maloine, p. 123).
- SPILLMAN, etc. — *Annales dermatologiques*, décembre 12-1929.
- *Soc. dermatologie*, 7-2-1931.

- STÉVENIN et GINSBOURG. — *Concours Médical*, 1938.
- STOCKARD et PAPANICOLAOU. — *Am. J. Anat.*, t. 22, p. 225, 1917.
- STUMPKE. — *Hautkrankheiten und Endokrins system*, 1934.
- TIMPANARO (O.). — Dermatosi catameniali recidivanti e terapia follicolare (*Rass. Ost.* 1933, 42, 243-269, in *Ber. ges. Gyn.*, 1934, 26, 88).
- TINEL et SANTENOISE. — *Journal Médical Français*, mars 1922.
- TIXIER. — *Europe Médicale*, avril, mai 1938.
- TOURAINÉ (A.). — Pathogénie de l'eczéma (L'Eczéma, Maloine, p. 151).
- TURPAULT (M.). — Traitement médical des hémorragies génitales en dehors de la grossesse et des tumeurs (4^e *Congrès Français de Gynécologie*, 1935, in *Rev. Gyn. Obst.*, 1935, 30, 473-528).
- *Soc. fr. Gynéc.*, 4-10-1937.
- TUSQUES (J. M.). — Les caractères ambosexuels et l'ambosexualité des hormones sexuelles. Leur importance dans l'interprétation des phénomènes sexuels (*Thèse Paris*, 1935).
- TZANCK (Arnault). — Etude pathogénique de l'eczéma (L'Eczéma, Maloine, p. 41).
- Nouvelle pratique dermatologique (Masson, t. 1).
- Immunité, intolérance et biophylaxie (Masson, 1932).
- UCKO (H.). — Les tests hypophysaires en clinique (*Les régulations hormonales*, p. 97).
- UHRBACH (E.). — La peau et le foie (*Congrès de Vichy*, 1939).
- VALLERY-RADOT (Pasteur), MAURIC et Mme HUGO. — *Presse Médicale*, 14-4-1934.
- VALLERY-RADOT (Pasteur) et Mlle HEYMANN. — Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées (Masson, 1930).
- VARANGOT. — *Thèse Paris*, 1937.
- *Presse Médicale*, 14-5-1938.
- *Presse Médicale*, 30-7-1938.
- VIGNES. — Physiologie gynécol. et méd. des femmes.
- VIGNES et SIMONNET. — L'appareil génital femelle (*Traité de physiologie de Roger et Binet*, t. II, Masson, 1934).
- VIGNES, HANOUN et VIAL. — Maladies des femmes enceintes (t. 3, affections de la peau, Masson, 1937).
- VRAIN (Octave). — La menstruation et la grossesse dans leurs rapports avec quelques manifestations cutanées et diathésiques (*Thèse Paris*, 1878).
- WAINTRAUB. — *Rev. Fr. dermat. et vénéréol.*, 1933, p. 412.
- WIDAL. — *Sem. Méd. des Hôp.*, 24-12-1913.
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — *Presse Médicale*, 3-4-1909.

- WIDAL, ABRAMI et JOLTRAIN. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 13-2-1914.
- WIDAL, ABRAMI et IANCOVESCO. — *Presse Méd.*, 11-12-1920.
- WIDAL, ABRAMI et DE GENNES. — *Presse Méd.*, 6-5-1922.
- WISLANSKI (K.). — *Occzyny skorne w ciazy (Gynekologja polska, 1928, n° 4, 5, 6).*
- ZONDEK (B.). — *Hormone des ovarium und des Hypophysenvorderlappens (Vienne, 1935).*
- *Inhibition des fonctions du lobe antérieur de l'hypophyse (Lancet, 10 octobre 1936).*
 - *Journal of experimental mbedecin, 2-1936.*
 - *L'hormone gonadotrope de l'antéhypophyse.*
 - *Journal Médical Français, octobre 1936.*
 - *Primäre polyhormonale Amenorrhoe mit glandular cystischhyperplastischer Schleimhaut (Act. obst., 1934, 13, 309-314).*
 - *Zent. Gyn., 1931, 55, 1-15.*
 - *Klin. Woch., 1933, 12, 22-25.*

